



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Optimización de las condiciones de reacción de la síntesis de oxazolidinas esteroidales

TESIS

Para obtener el título de Químico

presenta

Gerardo Berruecos Sosa

Director

Co-Director

Dra. Socorro Meza Reyes Dr. Jesús Sandoval Ramírez



Asesores técnicos

M.C. Alma Griselda Fuentes Aguilar

M.C. Luis Antonio Méndez Delgado

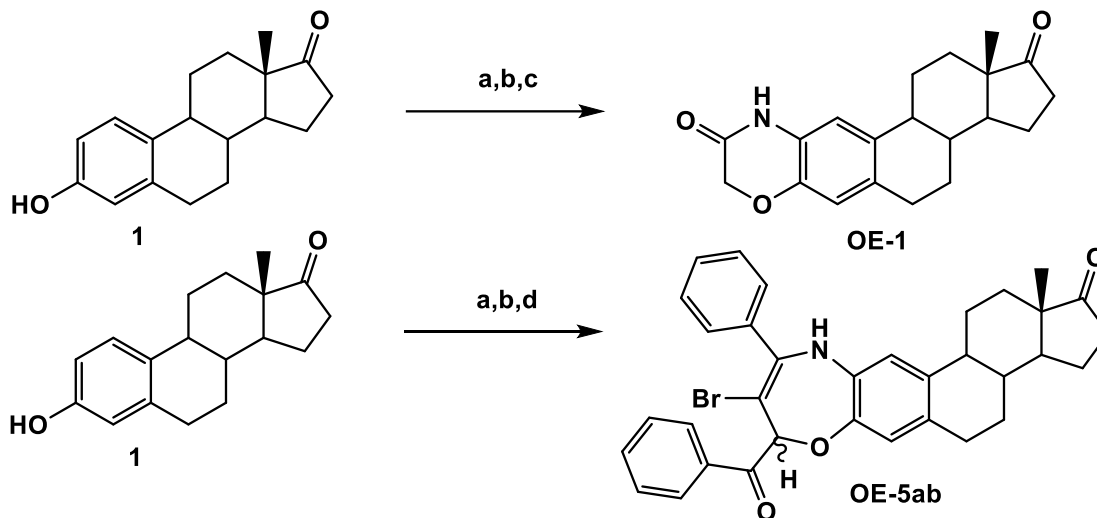
Contenido	
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	3
1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	8
3. ANTECEDENTES	10
3.1 Esteroides en la vida cotidiana.....	10
3.2 Heterociclos en sistemas biológicos.....	13
4. OBJETIVOS	22
5. SÍNTESIS Y RESULTADOS.....	23
5.1 Esquema retrosintético para la síntesis de oxazinas esteroidales.....	23
5.2 Síntesis de derivados nitrados.....	25
5.3 Obtención de 2-aminoestrona.....	27
5.4 Síntesis de la oxazina esteroideal (OE-1).....	29
5.5 Derivatización de la oxazina OE-1.....	32
5.6 Obtención de la oxazepina OE-5ab.....	35
5.7 Obtención de 2-azidoestrona.....	39
5.8 Obtención del derivado 2-azida-3-[(aliloxi)]-estra1,3,5(10)-trien-17-ona.....	41
5.9 Obtención de imina y aziridinas epiméricas.....	44
5.10 Reacción de apertura de la triazolina intermediaria.....	46
5.11 Obtención de 4-azidoestrona.....	47
5.12 Obtención del derivado 2-azido-3-[(aliloxi)]-2-azidoestrona.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	Correlation Spectroscopy
δ	Desplazamiento químico en RMN
eq.	Equivalentes
Exp.	Experimento
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
J	Constante de acoplamiento
mg	miligramos
mL	mililitros
m.p.	Materia prima
ppm	Partes por millón
P.M	Peso molecular
Rf	Factor de retención
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de ^1H
T. amb.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
AGF	Adición de Grupo Funcional
IGF	Interconversión de Grupo Funcional

1. RESUMEN

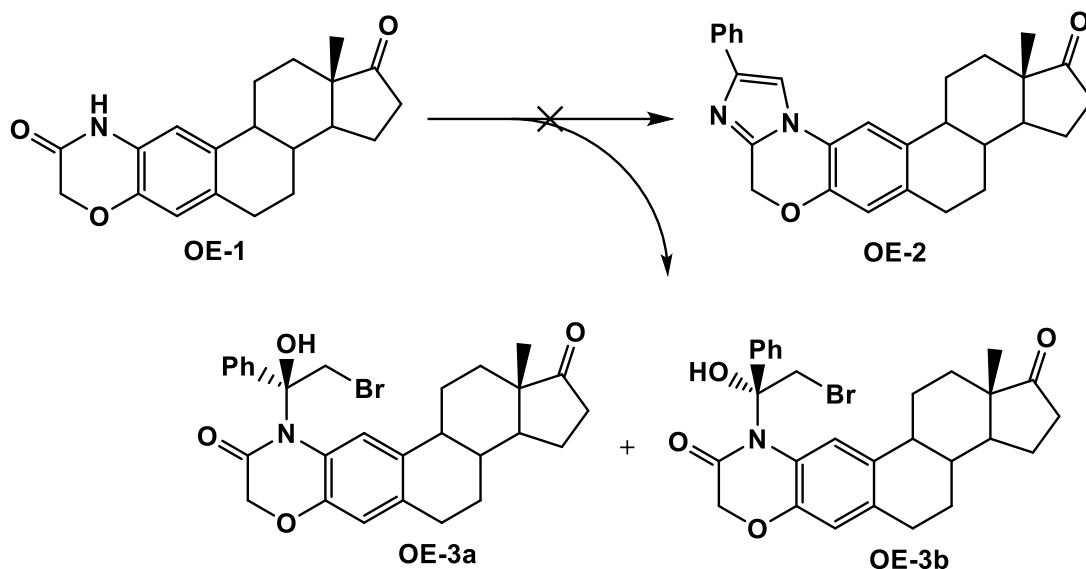
En este trabajo de investigación se llevó a cabo la síntesis de oxazinas esteroidales **OE-1** mediante métodos convencionales (Esquema 1) a partir del acoplamiento de un aminoalcohol esteroidal con carácter binucleofílico y derivados de tipo α -halocetonas como sistemas con carácter bielectrofilicos. Cabe destacar que se obtuvo un par de compuestos de tipo oxazepina **OE-5ab** en lugar de las oxazinas esperadas.



Reactivos y condiciones: a) $\text{NaNO}_2\text{-H}_2\text{O}$, AcOH, T. ambiente b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, H_2/Pd , T. ambiente, 2 días, c) DMF, K_2CO_3 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}$, reflujo, d) DMF, K_2CO_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{Br}$, reflujo.

Esquema 1. Método convencional para la generación de oxazinas esteroidales.

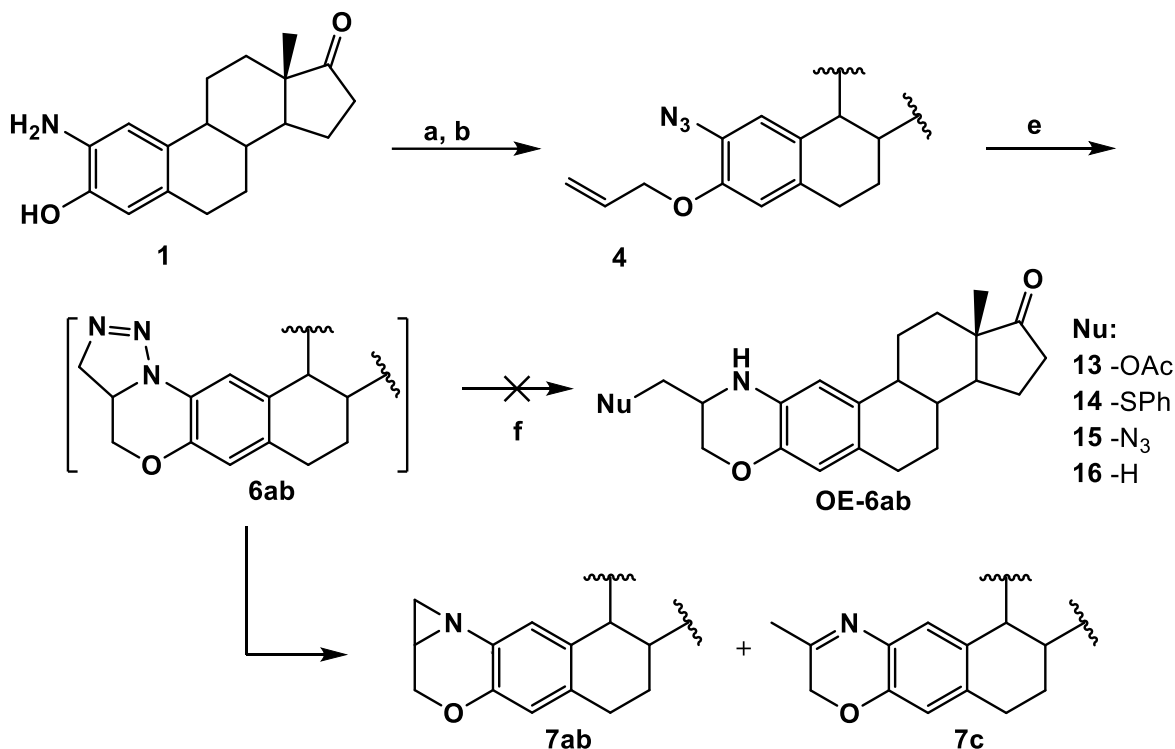
Además, se realizó una metodología para la obtención de un derivado de tipo imidazol **OE-2**, fusionado al núcleo de oxazina de la derivatización de **OE-1** sin embargo, la reacción no fue exitosa y se obtuvo el producto de adición de la amina a grupo carbonilo, con la subsecuente generación de un nuevo centro estereogénico y por tanto como par de epímeros **OE-3ab** (Esquema 2).



Reactivos y condiciones: a) $C_6H_5COCH_2Br$, TBAI, K_2CO_3 , DMF, 1h, T.amb. b) NH_4OAc , $150^\circ C$.

Esquema 2. Formación de epímeros **OE-3ab**.

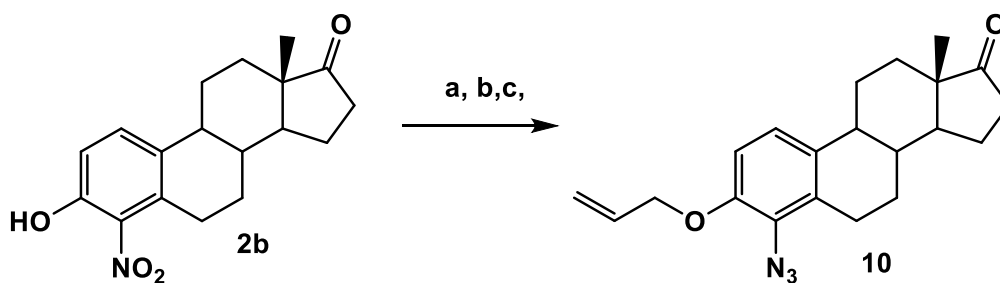
También, se llevó a cabo el diseño e implementación de una nueva ruta sintética, que permitió la obtención de una triazolina esteroideal **6ab** como intermediario mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alqueno, la cual se trató en presencia de diversos reactivos que actúan como nucleófilos con la finalidad de generar una nueva familia de oxazinas esteroidales sustituidas **OE-6ab** a partir de aminoestronea (Esquema 3), sin embargo esto no ocurrió y se generó la mezcla epimérica de aziridinas **7ab** y la imina **7c** correspondientes.



Ractivos y condiciones: a) NaNO₂, NaN₃, AcOH; b) Bromuro de alilo, K₂CO₃, TBAI; c) Tolueno, 80°C; d) NuH, Tolueno, 50°C

Esquema 3. Diseño de una metodología para la obtención de oxazinas esteroidales.

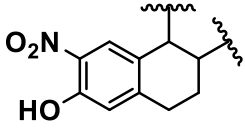
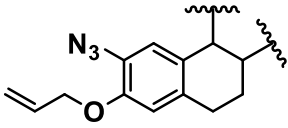
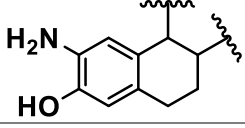
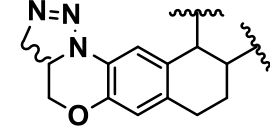
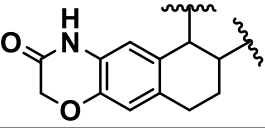
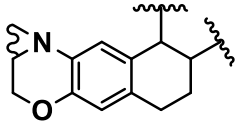
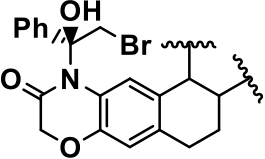
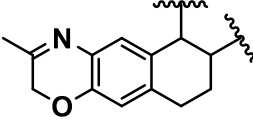
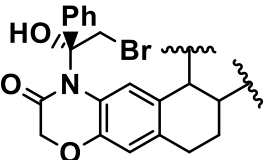
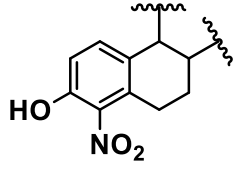
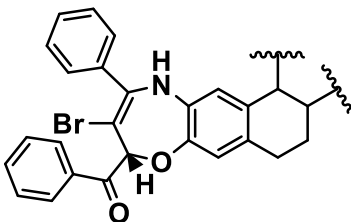
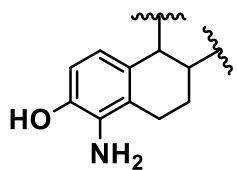
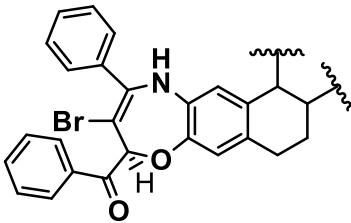
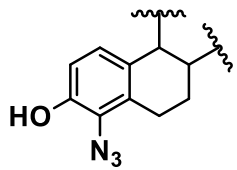
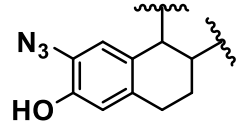
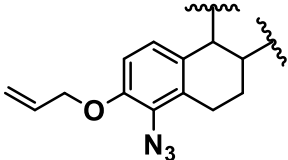
Análogamente, se trabajó con 4-nitroestrone para la formación de regioisómeros de oxazinas, no obstante, no fue posible concluir de manera satisfactoria dicha ruta sintética por lo que se obtuvo el derivado de azida **10** (Esquema 4) la cual, bajo cicloadición dipolar intramolecular con el doble enlace formaría la triazolina intermedia, que permitiría conducir a las oxazinas en la posición 3,4 de la estrona.



Reactivos y condiciones: a) Pd(OH)₂, DCM-MeOH, T.amb. 2 días. b) NaNO₂-H₂O, 30 min, 0°C. NaN₃-H₂O, 30min, 0°C. T.amb. 1h. c) THF, K₂CO₃, C₆H₅COCH₂Br, TBAI

Esquema 4 Obtención de 4-azida-3-[(aliloxi)]-estra1,3,5(10)-trien-17-ona.

Tabla 1. Clave de compuestos finales

Compuesto	Clave	Compuesto	Clave
	2a		5
	3		6ab
	OE-1		7ab
	OE-3a		7c
	OE-3b		2b
	OE-5a		8
	OE-5b		9
	4		10

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades con mayor incidencia de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Es un grupo de enfermedades que se basan en la división celular incontrolada, inmortalidad replicativa y la resistencia a la muerte celular. Las células cancerígenas crecen en una masa celular llamada tumor, excepto para los cánceres hematológicos que crecen y se propagan a través de los sistemas sanguíneo y linfático.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó alrededor de 18.1 millones de casos nuevos y 9.6 millones de muertes en 2018. Uno de cada cinco hombres y una de cada seis mujeres desarrollan cáncer durante su vida y uno de cada ocho hombres y una de cada once mujeres, morirán a causa de la enfermedad. La mayor cantidad de muertes anuales es por cáncer de pulmón (1.8 millones, 18.4%), cáncer de colorrectal (881,000, 9.2%), cáncer de estómago (783,000, 8.2%) y cáncer de hígado (782,000, 8.2%).²

El cáncer es causado por daños o mutaciones en el material genético de las células, debido a factores ambientales o hereditarios. Si bien la cirugía y radioterapia, son los tratamientos principales utilizados para cánceres no metastásicos, los medicamentos anticancerígenos (quimioterapia, terapias hormonales y biológicas), son la opción actualmente más utilizada para el tratamiento de cánceres de tipo metastásico. La quimioterapia se basa en la inhibición de la rápida división de células cancerígenas, desafortunadamente también afecta el crecimiento de folículos celulares, células de la médula ósea y del tracto gastrointestinal. Este cambio, debido al descubrimiento de las redes de señalización celular involucradas en el control de proliferación y diferenciación, que permitieron el desarrollo de fármacos que afectan de forma específica estas redes, atacando las células cancerígenas, mientras presentan un menor daño a las células normales y abren una puerta al uso de la terapia dirigida.³

En el desarrollo de estos fármacos, los esteroides se han caracterizado como un área principal de investigación, debido a su asombrosa variedad de propiedades farmacológicas. Ya que tienen una increíble capacidad para penetrar las células y unirse a los receptores nucleares y de membrana. Incluso, pequeños cambios en la estructura de esteroides pueden provocar una respuesta biológica extensa, como agentes citotóxicos y citostáticos, la fácil penetración en las células de estos derivados se debe a que pueden interactuar con los receptores esteroidales, debido

¹ Perez-Herrero, E.; Fernandez-Medarde, A. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, 1-28.

² Meegan, M.J.; O'Boyle, N.M. *Pharmaceuticals* **2019**, 12, 134

³ Chabner, B.A.; Roberts, T.G. *Nat. Rev. Cancer.* **2005**, 5, 65-72.

a su similitud estructural.^{4,5} En particular la síntesis de estos nuevos derivados a través de la generación de anillos heterocíclicos que contienen oxígeno y nitrógeno han sido perseguidos ampliamente en busca de pistas farmacéuticas y terapéuticas, con el fin particular de poder fusionar las cualidades de penetración con la función biológica que otorga la nueva parte de la molécula. En el pasado reciente, se ha hallado que las 1,4,-benzoxazinas, se encuentran con frecuencia en la naturaleza y en compuestos farmacológicamente activos, además, la razón detrás del uso extenso del núcleo morfolina por las industrias farmacéuticas es la mejora probable en la farmacocinética efectuada sobre esta unidad estructural, mientras que las triazolinas, han recibido una creciente atención debido a su aplicación en la química medicinal como fármacos anticonvulsivos y además como importantes intermediarios en síntesis orgánica.^{6,7} Por lo tanto, sería atractivo desarrollar un método conveniente para la síntesis de morfolininas fusionadas con 1,2,3-triazolinas, ya que allanaría el camino para la preparación de una amplia variedad de diferentes compuestos bioactivos.⁸

⁴ Gupta, A.; Kumar, S. B.; Negi, A.S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, 1-29

⁵ Almegeed, G.A.; Khalil, W.K.; Mohared, R.M. *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, **2011**, 19, 6860-6872.

⁶ Chowdhury, C.; Sasmal, A.K.; Dutta, P.K., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2678-2681.

⁷ Slagbrand, T.; Volkov, A.; Trillo, Paz.; Tinnis, F.; Adolphson, H. *ASC Catal.* **2017**, 7, 1771-1775.

⁸ Chowdhury, C.; Mukherjee, S.; Das, B.; Achari, B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3612-3615.

3. ANTECEDENTES

3.1 Esteroides en la vida cotidiana

Los esteroides, son lípidos de gran importancia y abundantes en el entorno biológico, pueden ser aislados de fuentes naturales como plantas marinas, o bien, de origen animal como los bufadienólidos.⁹ Estas moléculas, actúan a través de mecanismos diversos, por lo que, su estudio abre un mar de posibilidades al desarrollo de la química moderna y la ciencia en general. Se encuentran presentes en el humano, en forma de ácidos biliares, hormonas (andrógenos, estrógenos, progestágenos, gluco- o mineralcorticoides y colesterol, el cual, juega un rol esencial en las membranas celulares.¹⁰

La mayoría de los esteroides encuentran su estructura principal en el cicloperhidrofenantreno (Figura 1), el cual se compone de cuatro anillos fusionados, tres de los cuales son de seis unidades de carbono mientras que el último es de cinco. Y sus derivados se caracterizan por la presencia de diversos grupos funcionales, por ejemplo, grupos hidroxilo, cadenas laterales sobre C-17, dobles enlaces y centros estereogénicos.

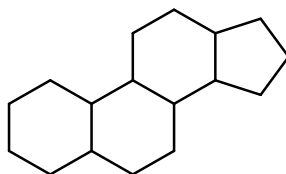


Figura 1. Núcleo de cicloperhidrofenantreno

La síntesis de derivados de tipo esteroideal se ha desarrollado para combatir una biblioteca muy amplia de enfermedades. En la actualidad, son utilizados como la clase terapéutica más diversificada para fármacos, debido a la adición de heteroátomos, anillos heterocíclicos o diversos grupos funcionales, que puede extender la amplia gama de actividades biológicas de estos, siendo utilizados ampliamente en el tratamiento de cáncer.¹¹

Un claro ejemplo de la diversidad estructural de esteroides naturales, se encuentra en los compuestos I y II, productos aislados de las esponjas, *Corticium*¹², *Stropharia rugosoannulata*¹³ y a su vez, III un “Withanólido” aislado de *P. Longifolia*¹⁴ (Figura

⁹ Podolak, I.; Galanty, A.; Sobolewska, D. *Phytochem Rev.* **2010**, 9, 425–474.

¹⁰ Mayer, C.; Bracher, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3227-3236.

¹¹ Krstić, M.N.; Bjelaković, M.S.; Pavlović, V.D.; Robeyns, K. *Steroids*, **2012**, 77, 558-565.

¹² De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Roussakis, C.; Debitus, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 697-701

¹³ Yan, Q.-X.; Huang, M.-X.; Sun, P.; Cheng, S.-X.; Zhang, Q.; Dai, *Biochem. Sys. Eco. K.* **2020**, 88, 1-3

¹⁴Zhang, W.-N.; Tong, W.-Y. *Chem. Biodiversity*,**2016**, 13, 48 – 65.

2) el cual resulta ser un potente agente citotóxico contra el carcinoma de cabeza y cuello (JMAR y MDA-1986) y melanoma (B16F10) y skmel-28).

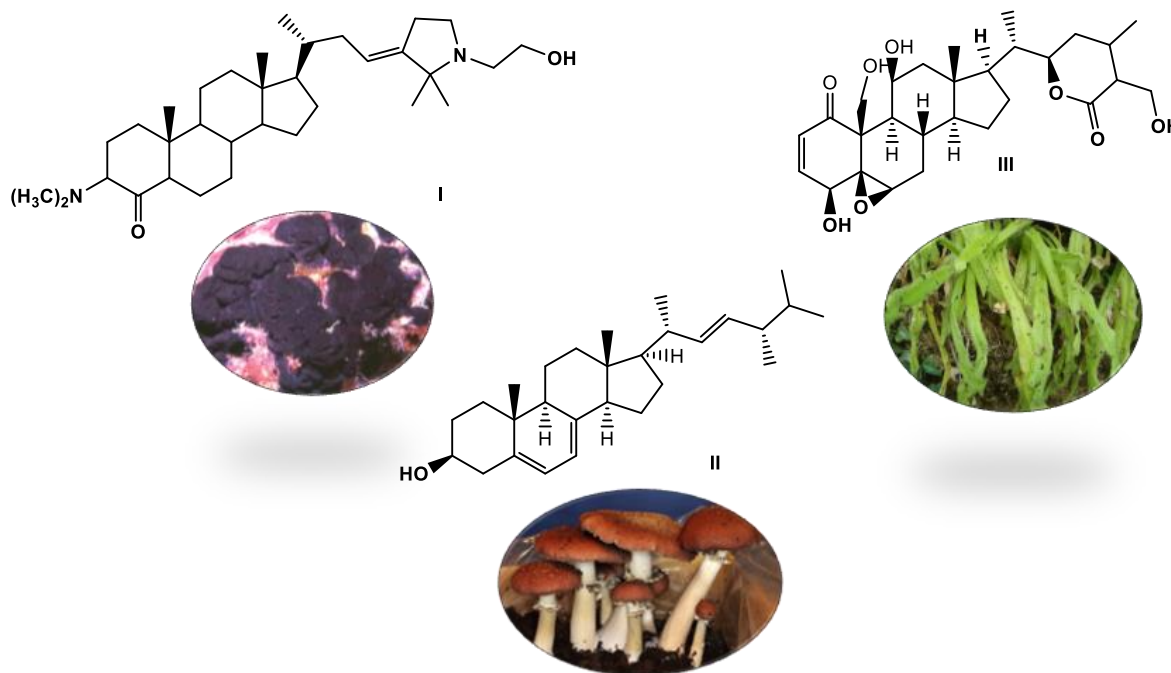


Figura 2. Derivados esteroidales de origen natural.

El colesterol (Figura 3) por ejemplo, es una molécula indispensable para la vida, ya que desempeña funciones metabólicas y estructurales en la célula, así como ser un precursor importante para la síntesis de ácidos biliares, hormonas esteroidales y algunas vitaminas liposolubles. Se obtiene de dos fuentes: de la dieta, debido a que se encuentra en alimentos de origen animal y de su síntesis principalmente en el hígado. En las células, se haya anclado en la membrana donde modula la fluidez, permeabilidad y en consecuencia su función. Esto implica que el contenido de colesterol en las membranas modifica la actividad de las enzimas ancladas a ellas, así como la de algunas proteínas trasportadoras y de receptores de membrana.¹⁵

¹⁵ Arnold, D. R.; Kwiterovich, P. O. *Absorption, Function, and Metabolism. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, **2003**, 1226–1237.

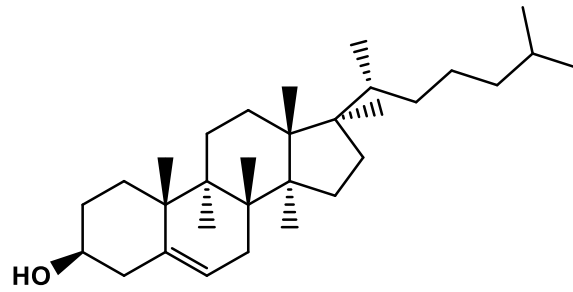


Figura 3. Molécula de colesterol.

Los corticoesteroides, son otro claro ejemplo de moléculas esteroidales presentes en el organismo humano que cumplen con diversas funciones fisiológicas y farmacológicas. Se dividen principalmente en glucocorticoides y mineralcorticoides, los cuales participan en el control del metabolismo de la glucosa y la capacidad del cuerpo para lidiar con el estrés, así como el mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos en el cuerpo, respectivamente.

El cortisol (Figura 4) comúnmente llamado la hormona del estrés es un glucocorticoide endógeno en humanos, derivado del metabolismo del colesterol, es una de las hormonas responsables de los cambios fisiológicos como el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, así como el balance de calcio, además de regular los niveles de glucosa en la sangre, la respuesta inflamatoria y la presión arterial.¹⁶

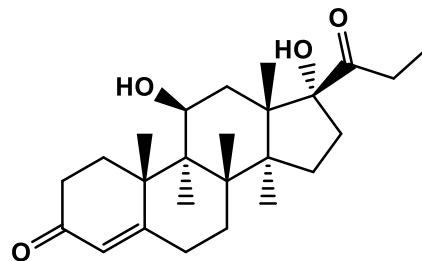


Figura 4. Molécula de cortisol.

Debido a la presencia de receptores de glucocorticoides en las células de todo el cuerpo, el cortisol afecta una gran variedad de aparatos y sistemas del cuerpo humano (Ilustración 1):

¹⁶ Hox et al. *Clin Transl Allergy*. 2020, 10, 1-27.

- Musculo esquelético
- Cardiovascular
- Respiratorio
- Endocrino
- Nervioso

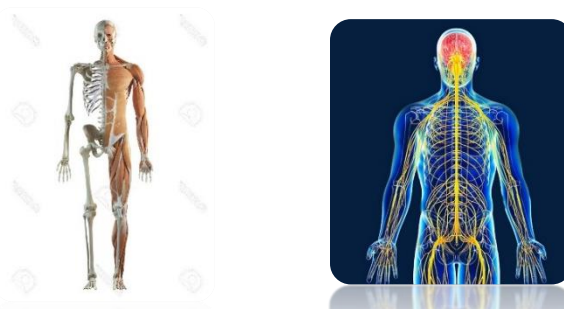


Ilustración 1. Sistema musculoesquelético y sistema nervioso

Los glucocorticoides sintéticos encuentran su aplicación en numerosos medicamentos para humanos y animales domésticos, afectan a las mismas vías, y se utilizan principalmente por su acción como inmunosupresores y antiinflamatorios. Son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y las leucemias agudas en niños, en combinación con agentes neoplásicos.¹⁷ Se muestra de forma general el mecanismo de acción de los glucocorticoides como fármacos (Tabla 2).¹⁸

Efecto terapéutico	Mecanismo
Anti-inflamatorio	Inhibe la inflamación al bloquear la expresión y síntesis de mediadores inflamatorios, y al inducir la expresión de mediadores antiinflamatorios.
Inmunosupresivo	Inhibe directamente la función de los linfocitos T que suprime las reacciones de hipersensibilidad retardada
Anti- proliferativos	Inhibición de la síntesis de ADN y recambio celular epidérmico
Anticancerígenos	Inhibe la progresión del cáncer de mama y próstata

Tabla 2. Mecanismo de acción de glucocorticoides como fármacos.

3.2 Heterociclos en sistemas biológicos

Al examinar las moléculas creadas por la naturaleza, se puede apreciar una preferencia por la formación de enlace carbono-heteroátomo sobre los enlaces carbono-carbono. Es por ello que el desarrollo de nuevos caminos sintéticos para la generación de estos sistemas se ha visto como un trabajo primordial para la química orgánica,¹⁹ principalmente para los que contienen átomos de N, O y S.

¹⁷ Lin, T.-K.; Wang, L.-H. *Steroids*. **2016**, 111, 84-88.

¹⁸ Benzon, T. H.(Ed). (2014). *Pharmacology for the Interventional Pain Physician. Practical Management of Pain*. Mosby

¹⁹ Agalave, S.G.; Maujan, S.R.; Pore, V.S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696 – 2718

Los derivados de las oxazinas poseen actividades biológicas interesantes debido a que realizan funciones como fungicidas e insecticidas. Por ejemplo, derivados de la *N*-dicloroacetilbenzoxazina (**IV**), son utilizados como herbicidas sanadores en los cultivos que sufren lesión por el uso de otros herbicidas que llegan a dañar el cultivo.²⁰ Además, estos compuestos muestran una importante actividad biológica y medicinal, como antiinflamatorio, antibacterial, antiulcerico, anticonvulsivo, entre otros.²¹

La hipoxia es un distintivo de las células tumorales *in vivo*, dentro del microambiente tumoral contribuye a la resistencia de radiación y quimioterapia. La necesidad de tratar células tumorales representa una oportunidad para el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos, por lo que existen diversas estrategias para tratar la hipoxia tumoral, tal como, hipoxia-activada con profarmacos, sin embargo, el camino por desarrollar un fármaco con buena penetración tumoral y buena potencia *in vivo* sigue a expensas de la ciencia moderna, además de la bio-reducción, en la cual se genera un ambiente de hipoxia que conduce a procesos de reducción, el cual conduce a una diferencia remarcable entre los tejidos normales y neoplásicos, esto ha llevado al diseño de agentes bio-reductores, quinonas, derivados nitro y heterociclos que contienen *N*-óxidos **V** que presentan una actividad antitumoral.²²

En los últimos años, se han aumentado las infecciones por hongos, como resultado del aumento de huéspedes inmunocomprometidos debido al uso de agentes inmunosupresores, la necesidad de desarrollar nuevos antifúngicos se ha convertido en un campo bastante loable para la ciencia, tales como **VI**, análogos del fluconazol utilizados contra una diversidad de cepas de hongos como *Candida albicans* (Figura 5).²³

²⁰ Fu, Y.; Qu, L.-H.; Zhang, S.-S. *Heterocyclic Commun.* **2012**, 18, 143-146.

²¹ Konda, S.; Raparathi, S.; Bhaskar, K.; Munaganti, R.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1643-1646.

²² Das, B.C.; Madhukumar, A.V.; Anguiano, J.; Mani, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4204-4206

²³ Borate, H.B.; Maujan, S.R.; Sawargave, S.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 722-725.

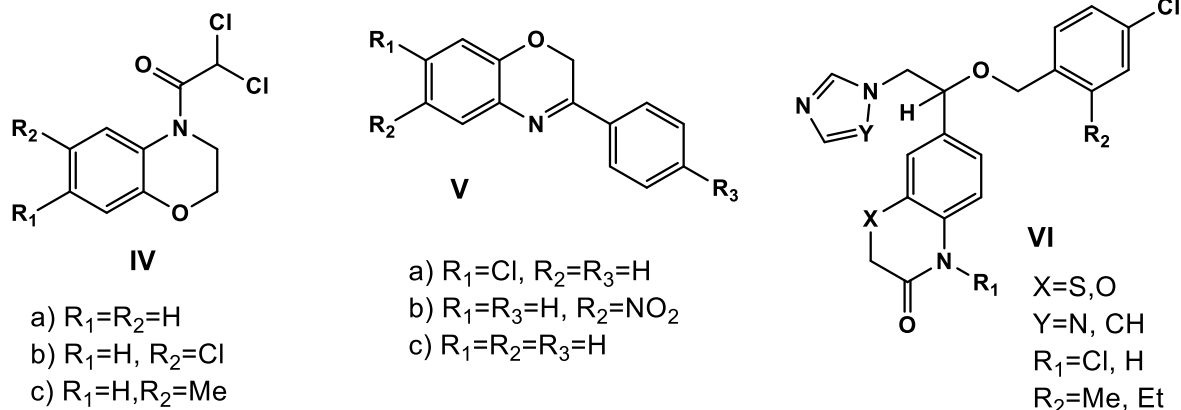


Figura 5. Derivados de Benzoxazinas

Los triazoles y las triazolinas, por ejemplo, son dos clases importantes de heterociclos, los cuales se caracterizan por exhibir actividad biológica interesante. Los primeros, se han encontrado en productos naturales, agentes medicinales y son importantes por ser los núcleos de desarrollo de nuevas moléculas, además de poseer buena resistencia a la humedad, luz y oxígeno, debido a su estructura aromática.²⁴ Así mismo, en la industria son utilizados como colorantes, fotoestabilizadores, agentes contra la corrosión y agroquímicos. En los fármacos están presentes debido a su amplio uso como analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos, anticonvulsivos, antineoplásicos, antiproliferativos, anticancerígenos, entre otros (Figura 6).²⁵

²⁴ De Nino, A.; Merino P.; Alguieri, V.; Nardi, M.Di Giogia, M.L. *Catalysts* **2018**, 8, 1-13.

²⁵ Kharb, R.; Sharma, P.C.; Yar, M.S. *J Enzyme Inhib Med Chem.* **2011**, 26, 1-21.

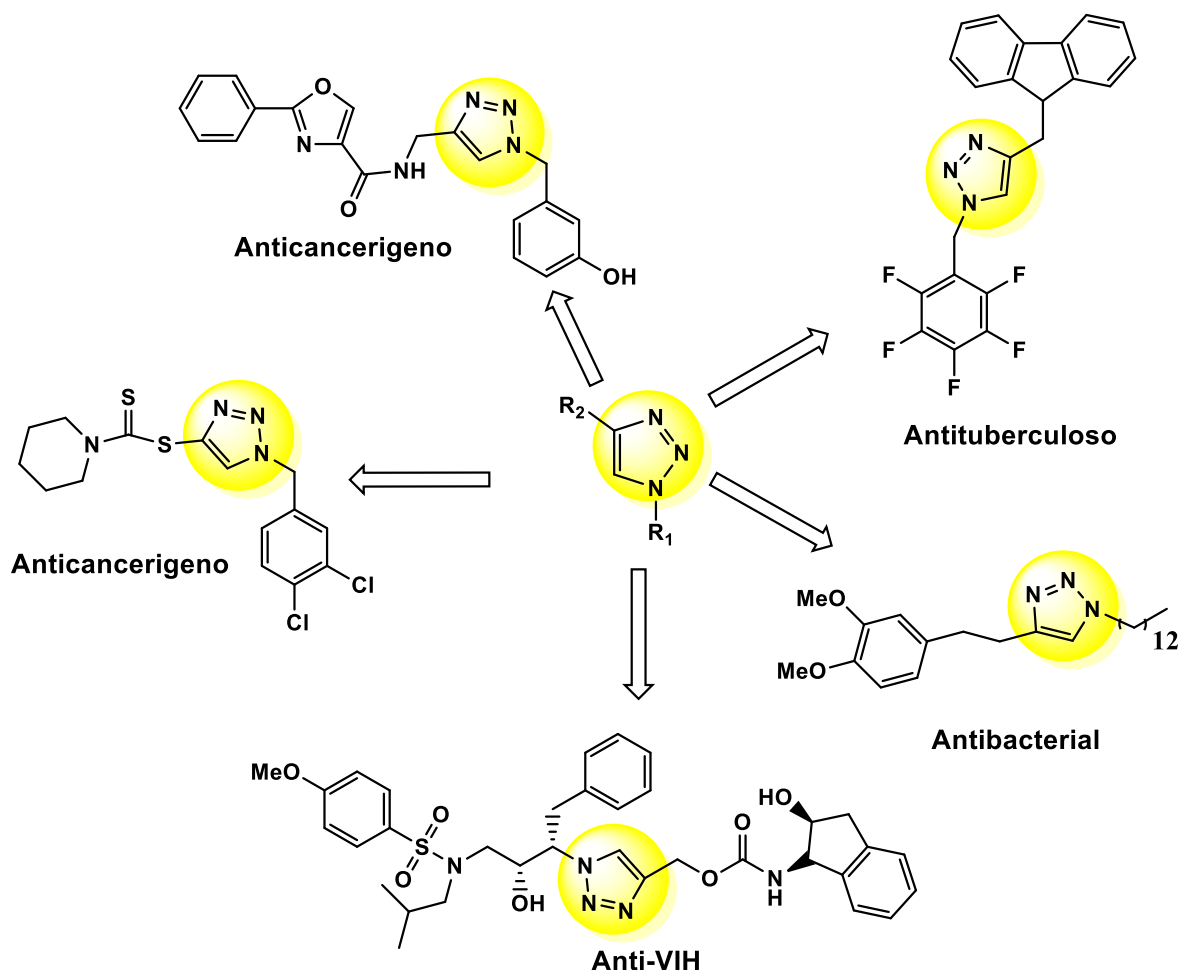


Figura 6. Actividad farmacológica de triazoles.

Los triazoles fusionados están dotados de una amplia gama de actividades biológicas, por lo que el diseño de nuevas estructuras sigue siendo un arduo trabajo en áreas de la química medicinal.

Derivados del carbazol 1,2,3-triazol (**IX**), resultaron exhibir actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*,²⁶ mientras que derivados de **VII**, fueron sometidos a actividad antiproliferativa *in vitro* contra líneas de cáncer humanas, MCF-7(cáncer de mama), HeLa (cáncer de cuello uterino) y A-549(cáncer alveolar), mostrando actividad de moderada a potente en dichas líneas celulares.²⁷ Así mismo, los citospolidos **VIII**, productos naturales aislados de extractos del hongo endofítico *Cytospora sp.* encontrada en el arbusto de hoja perene, se caracterizaron por ser una importante familia de congéneres, los cuales tienen un patrón fuertemente

²⁶ Surineni, G.; Yoggeswari, P.; Sriram, D.; Kantevari, S. *Med Chem Res.* **2014**, 1-12.

²⁷ Battula, K.S.; Narsimha, S.; Thatipamula, R.K.; Reddy, Y.N. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 9595 – 9598.

dependiente de la sustitución y estereoquímica de la molécula. Bajo el mismo principio de reacción se producen una gran variedad de análogos estructuralmente diversos, donde la búsqueda de su potencial biológico sigue siendo un estigma que la ciencia se plantea resolver (Figura 7).²⁸

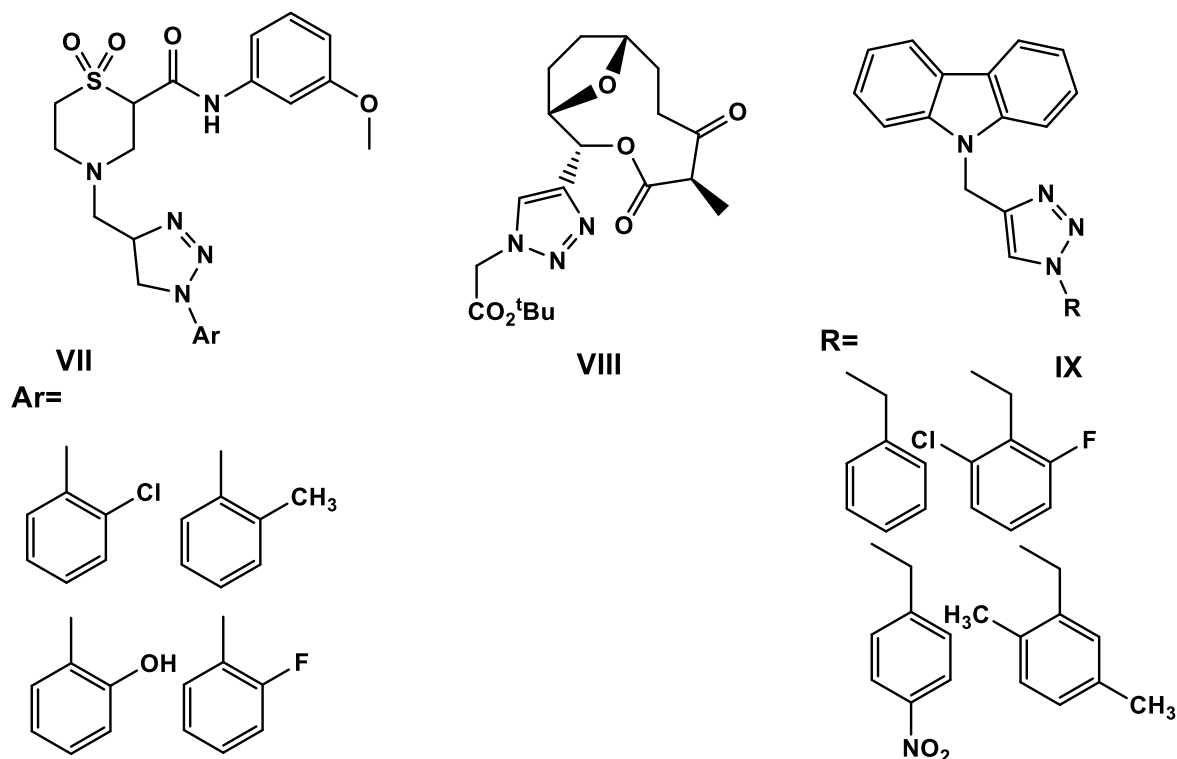


Figura 7. Compuestos derivados de 1,2,3,- triazoles.

Uno de los caminos para llevar a cabo la formación del núcleo de triazol es mediante reacciones de cicloadición de tipo “*Click Chemistry*”, la cual nos permite formar el isómero 1,2,3-triazol a partir de una azida y un acetileno, siendo un camino de ensamblaje de entidades moleculares, además de ser una herramienta para la generación de estructuras privilegiadas, debido a su alta confiabilidad, especificidad y compatibilidad de reactivos.²⁹ La cicloadición de Huisgen de alquinos y azidas (AAC) constituye un método clásico para la formación de estas especies. Los catalizadores basados en metales de transición han sido fundamentales en el área de química orgánica en las últimas décadas, haciendo énfasis en los constituidos por Cu, que han llamado la atención debido a su bajo costo y toxicidad.³⁰

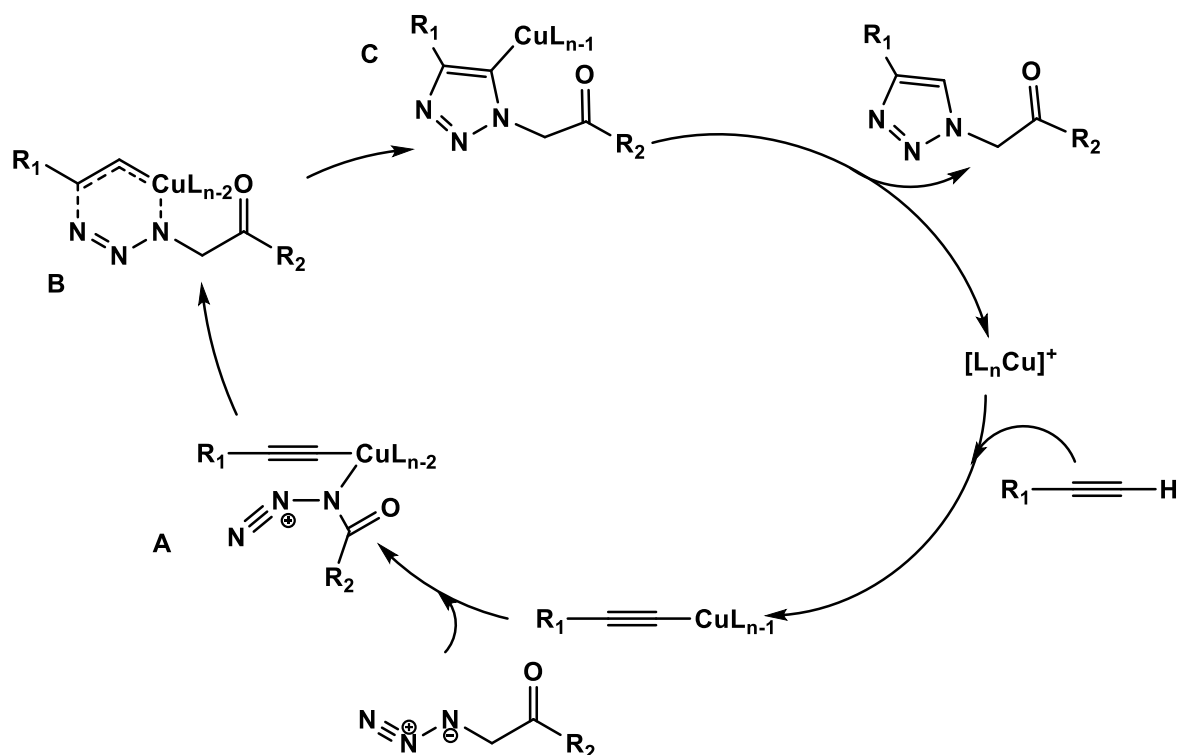
La cicloadición de azidas con alquinos se lleva a cabo típicamente bajo condiciones de temperatura elevada, sin embargo, muchas moléculas lábiles tienden a no

²⁸ Ehrlich, G.; Stark, C.B.W. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3132–3147.

²⁹Finn, M.G.; Fokin, V.V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1231-1232.

³⁰Sun, Q.; Lv, Z.; Du, Y.; Wu, Q.; Wang, L. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 2822 – 2827.

sobrevivir cuando se exponen a estas condiciones. La reacción se caracteriza por ser de amplio alcance, proporcionando rendimientos altos y generando productos inofensivos que pueden aislarse mediante métodos no cromatográficos y tienden a ser estereoespecíficos (no necesariamente enantioselectivos). Cuando esta reacción es catalizada con Cu, tiende a ser más rápida y procede en rendimientos casi cuantitativos y conduce exclusivamente al regioisómero 1,4 (Esquema 5).³¹



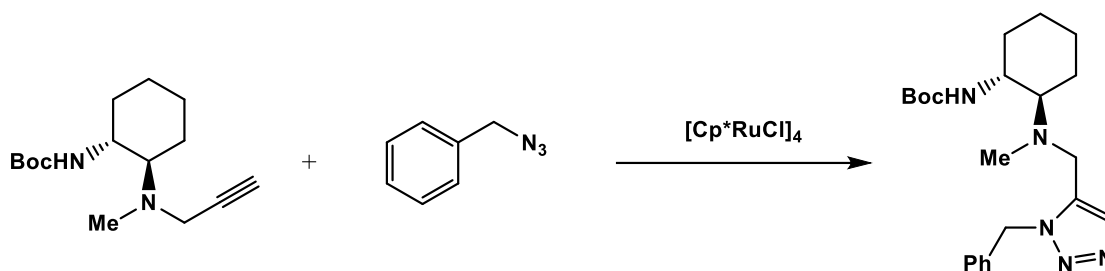
Esquema 5. Mecanismo de formación de 1,2,3- triazoles catalizada con Cu.

Inicialmente se forma un complejo de cobre con el acetileno terminal, que a su vez forma el aducto **A** con la α -azido cetona, una posterior ciclación intramolecular de **A** produce otro aducto cíclico **B**, que se reorganiza en el sistema 1,2,3-triazol (**C**) de 6 miembros, finalmente se protona conduciendo al 1,2,3-triazol y regenerando el catalizador Cu(I).

Cuando la reacción se lleva a cabo con catalizador como Ru, se forma principalmente el isómero 1,5. Se ha encontrado una compatibilidad de una variedad de grupos funcionales con catalizadores de rutenio, tales como fenol, amina, amida, carbamato y ester. Mientras que el catalizador se inactiva por la formación de enlace no deseado con el átomo azufre de una tiourea (Esquema 6).³²

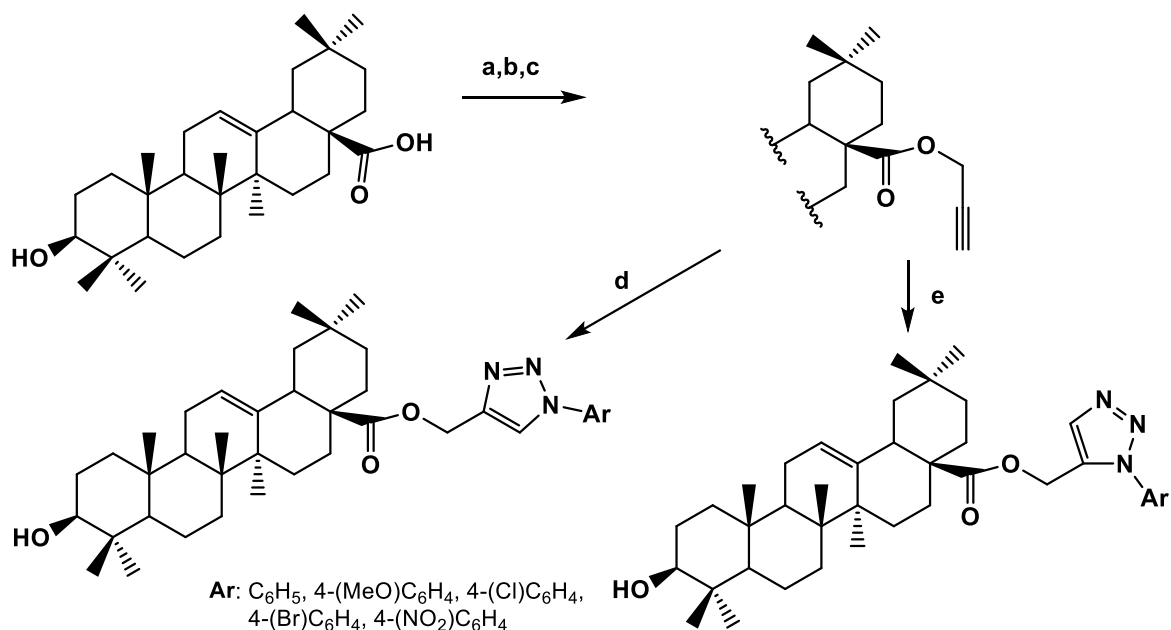
³¹ Kumar, D.; Reddy-Buchi, V.; Varma, R.V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2065–2068.

³²Takasu, K.; Azumi, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2737-2740.



Esquema 6. Reacción de cicloadición catalizada por Ru.

Chobaïb y colaboradores trabajaron en la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4- 1,5- disustituídos derivados del ácido oleanólico aislado del orujo de oliva (*Olea europaea* L.) bajo condiciones ultrasónicas. Prepararon las respectivas rutas para trabajar con los catalizadores de Cu y Ru. Estos derivados fueron evaluados in vitro como antiinflamatorios y anticancerígenos. Mientras que el ácido presenta una alta actividad anticancerígena y exhibe una potente actividad antiproliferativa contra el cáncer de mama (EMT-6) y colon (SW480), sus derivados 1,4- presentaron inclusive una mejor actividad que el control. Sin embargo, solo un derivado 1,5- tuvo actividad apenas significativa (Esquema 7).³³



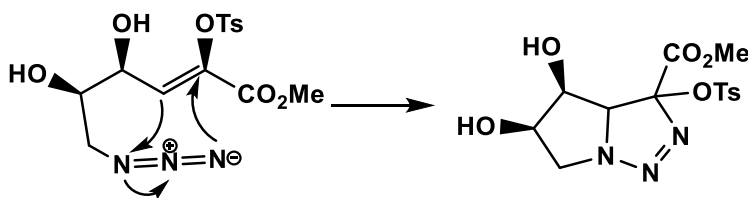
Reactivos y condiciones: (a) Oxidación de Jones, 0°C, 94% (b) Bromuro de propargilo, NaH, DMF, rt, 98% (c) NaBH₄, CH₃OH/THF, mw (250 W, 3 min), 99% (d) CuI, Et₃N, mw (200, 2-4 min), 98% (e) [Cp*RuCl(PPh₃)₂], DMF, mw (250 W, 3min) 96%.

Esquema 7. Cicloadición en derivados de ácido oleanólico catalizada con Ru y Cu.

³³ Chouaïb, K.; Romdhane, A.; Delemasure, S.; Dutarte, P. *Arab. J. Chem.* **2016**, 1-11.

Por otro lado, la reacción de azidas con alquenos no sucede o sucede muy lento, sin embargo, cuando las triazolinas son formadas tienden a ser inestables, por lo que da lugar a la pérdida de una molécula de N_2 , formando aziridinas o algún otro heterociclo mediante rearrreglos.³⁴ Estas moléculas pueden ser fácilmente formadas por la cicloadición 1,3-dipolar, una reacción convergente y átomo-económica muy viable para la formación de heterociclos de cinco miembros.

Termodinámicamente las cicloadiciones dipolares permiten la formación de triazoles y triazolinas por igual, sin embargo, los triazoles son aromáticos y altamente estables, mientras que las triazolinas son más reactivas y tienden a conducir a numerosos productos de descomposición, tales como iminas y aziridinas. Se ha demostrado a través de estudios cinéticos que las reacciones de olefinas con azidas orgánicas son concertadas, estereoespecíficas y de adición *cis*. El nitrógeno terminal del grupo azido se une al carbono más nucleófilo de la olefina y esto aplica para las aril- y acilazidas además, los grupos donadores aparecen en la posición 5 del anillo de la triazolina y sustituyentes electroattractores en la posición 4 (*Esquema 8*). La adición de azidas a enlaces olefínicos deficientes en electrones no siempre son regioespecíficas.^{35,36}



Esquema 8. Mecanismo propuesto para la formación de triazolinas bicíclicas.

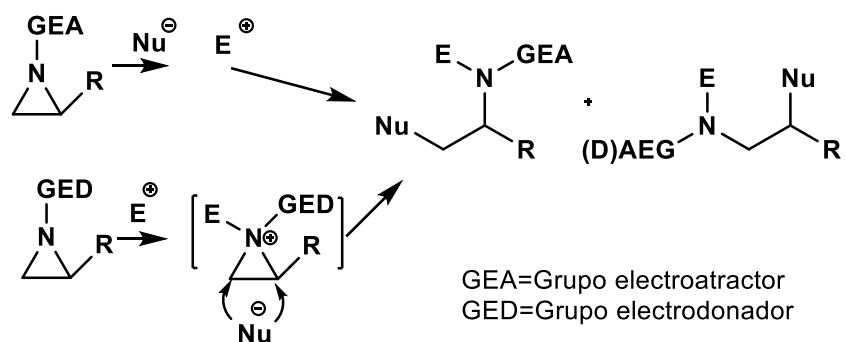
La reactividad y la basicidad que tiene el átomo de nitrógeno en las aziridinas generadas de la descomposición de triazolinas depende de si el sustituyente está unido a grupos electroattractores o electrodonadores, por ejemplo, cuando la aziridina contiene un sustituyente electrodonador como un alquilo, tiende a ser inerte a los nucleófilos, por lo que la apertura del anillo requiere de la activación previa con un electrófilo adecuado, tal como un ácido prótico o de Lewis (*Esquema 9*).³⁷

³⁴ Repetto, E.; Udry-Oliveira, G.A.; Varela, O. *Carbohydr. Res.* **2019**, 483, 1-8.

³⁵ Sebest, F.; Cassarubios, L.; Rzepa, H.S.; White, A.; Diez-González, S. *Green Chem.*, **2018**, 20, 4023

³⁶ P.K. Kadaba. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1984**, 37, 351–361.

³⁷ Kim, Y.; Ha, H.-Y.; Yun, H.; Lee, B.-K.; Lee, W.K. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8844–8849.



Esquema 9. Mecanismo de apertura de aziridinas.

Las aziridinas son útiles en la síntesis de una gran cantidad de compuestos, que a su vez dan paso a la formación de productos biológicos y farmacológicos con una amplia aplicabilidad.

Con los antecedentes antes mencionados, es posible diseñar una ruta sintética para la formación de sistemas de tipo oxazinas fusionados al núcleo de estrona, a partir de la apertura de triazolinas o aziridinas generadas mediante reacción de cicloadición dipolar de Huisgen azida-alqueno como una metodología innovadora que permita optimizar y reducir los pasos de reacción de métodos convencionales y con posible actividad farmacológica importante de los derivados obtenidos.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar compuestos de tipo oxazina fusionados al anillo A de estrona utilizada como materia de partida.
- Implementar la reacción de cicloadición dipolar de Huisgen para la síntesis de triazolinas y aziridinas como productos intermedarios con posible apertura en la formación de oxazinas esteroidales.
- Caracterizar cada uno de los compuestos a través de técnicas espectroscópicas como RMN, IR y espectrometría de masas.

OBJETIVOS PARTICULARES

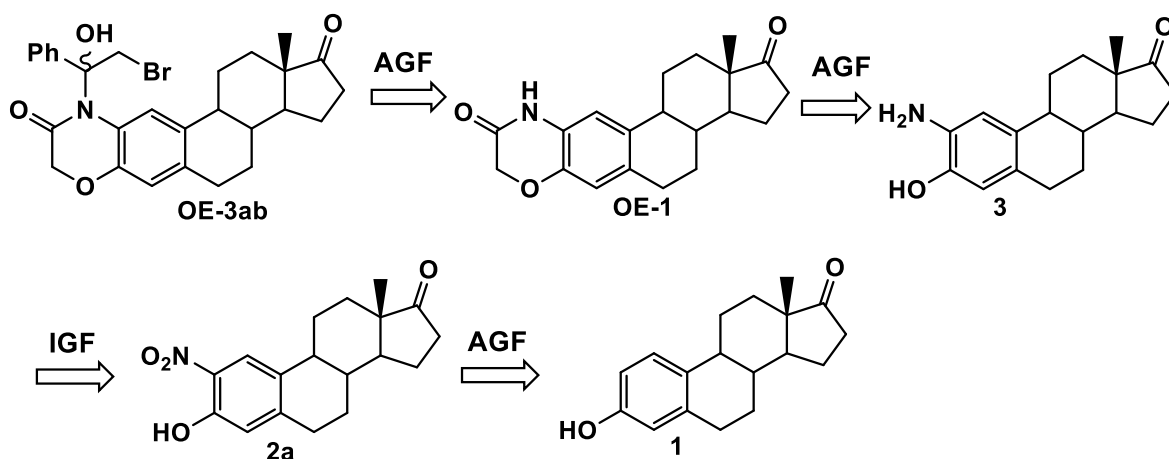
- Obtener el sistema 1,2-aminoalcohol esteroideal utilizando como materia de partida estrona.
- Sintetizar oxazinas esteroidales usando un método convencional a partir de la reacción de aminoalcoholes (sistema de carácter binucleófilo) con derivados bielectrofilicos (2-haloacetoderivados).
- Sintetizar oxazinas esteroidales a través de la descomposición térmica de triazolinas y/o aziridinas generadas *in situ* de la cicloadición intramolecular alqueno-azida en estrona con el uso de reactivos de carácter nucleófilico.
- Obtener el precursor azida-alqueno a partir de estrona.
- Aislar la triazolina intermediaria y encontrar las condiciones óptimas para la formación de una nueva familia esteroideal que contenga el anillo de oxazina fusionado al anillo A de estrona.
- Establecer y proponer mecanismos de reacción que corroboren la formación de las estructuras obtenidas.

5. SÍNTESIS Y RESULTADOS

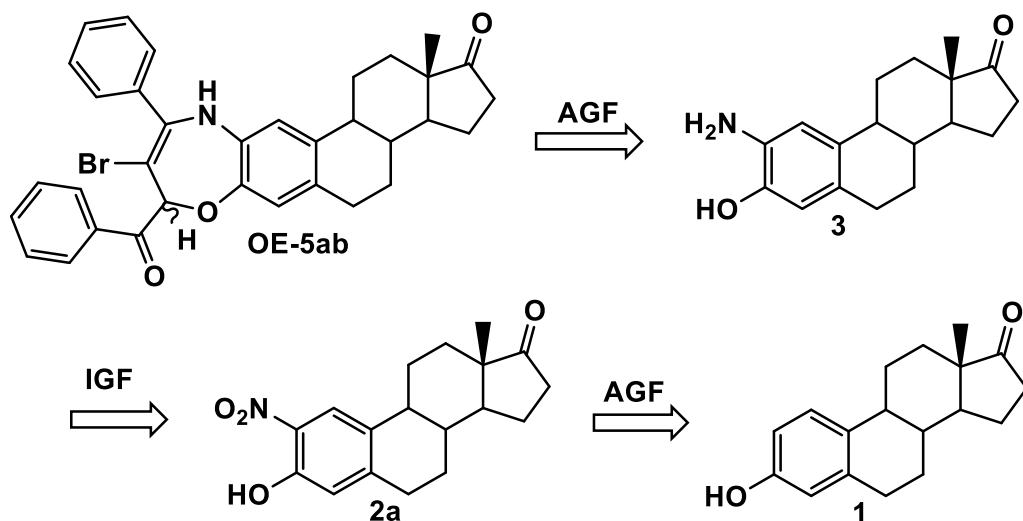
5.1 Esquema retrosintético para la síntesis de oxazinas esteroidales.

Para la síntesis de oxazinas fusionadas al anillo A de estrona se propone el siguiente análisis retrosintético:

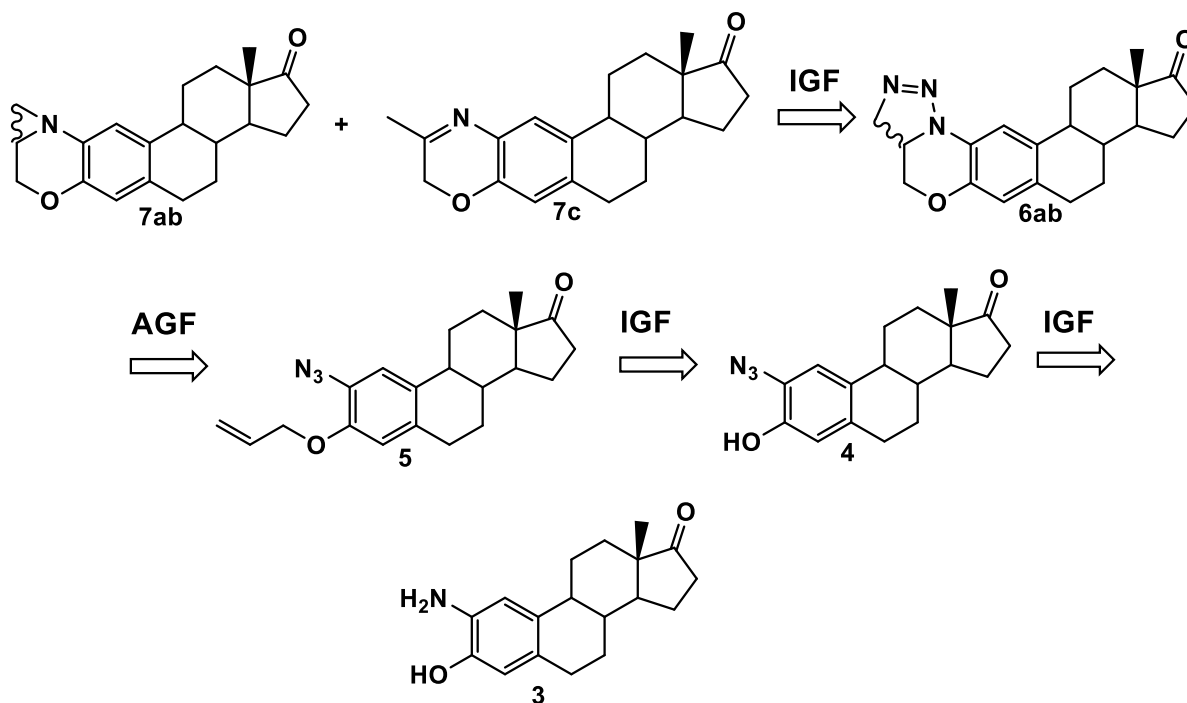
Los derivados **OE-3ab** son obtenidos de la adición nucleofílica del nitrógeno de la benzoxazina sobre el carbono del grupo carbonilo de 2-bromoacetofenona, que es el resultado de la reacción del aminoalcohol con cloruro de cloroacetilo, que puede obtenerse de la reducción y previa nitración de la estrona (**1**).



Los derivados epiméricos son obtenidos mediante la adición de nuestro reactivo 2-bromoacetofenona, que previamente condensa con una molécula de sí mismo, para después reaccionar con el aminoalcohol, que se obtiene de la reducción y previa nitración de la estrona

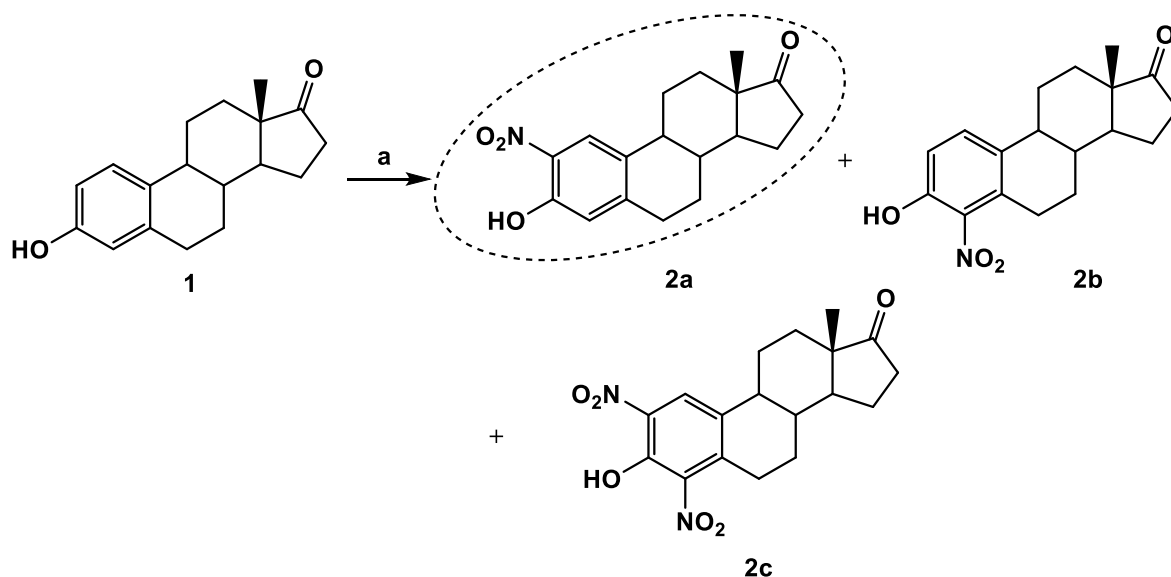


Para la síntesis de los derivados **7a-c** se partió de la descomposición térmica de la triazolina, resultado de la cicloadición de Huisgen intramolecular azida-alqueno. El alqueno se obtiene gracias a una reacción de Williamson del alcohol del nucleó de la estrona, mientras que la azida proviene de la correspondiente amina a través de una reacción de Sandmeyer.



5.2 Síntesis de derivados nitrados.

Como primer paso se lleva a cabo la reacción de nitración de la estrona (**1**) a través de un método convencional, empleando NaNO_2 acuoso en AcOH , el cual genera dos derivados mononitrados **2a** y **2b** en las posiciones (2 y 4 respectivamente) y el derivado 2,4-dinitrado (**2c**), los cuales se separaron en dos fracciones: 2-nitroestrona (41%) y una mezcla de estrona, 4-nitroestrona y 2,4-dinitrado con 48%. No fue posible la separación de los derivados **2b** y **2c** por métodos cromatográficos convencionales, por lo que se emplea el derivado 2-nitroestrona para futuras reacciones.

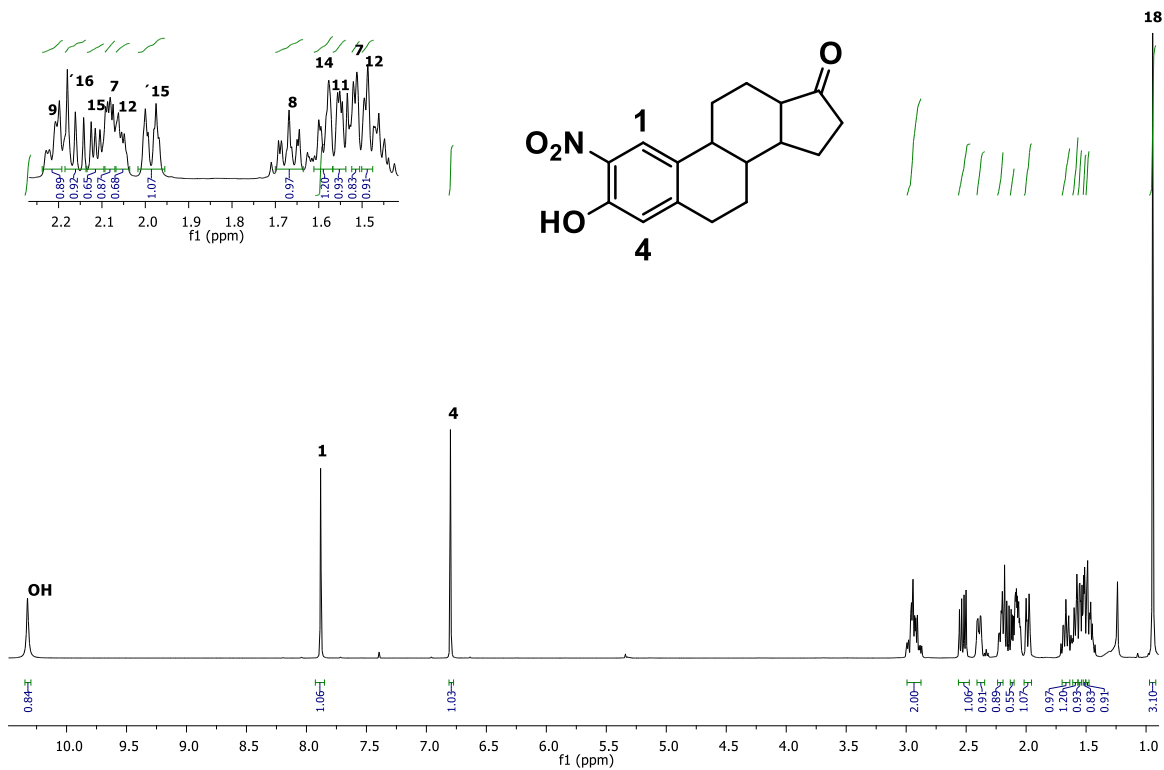


Reactivos y condiciones: a) AcOH , $\text{NaNO}_2\text{-H}_2\text{O}$, T. ambiente, 15 horas.
2-nitroestrona (41%), mezcla de estrona, 4-nitroestrona, 2,4-nitroestrona (48%).

Esquema 10. Obtención de derivados nitrados

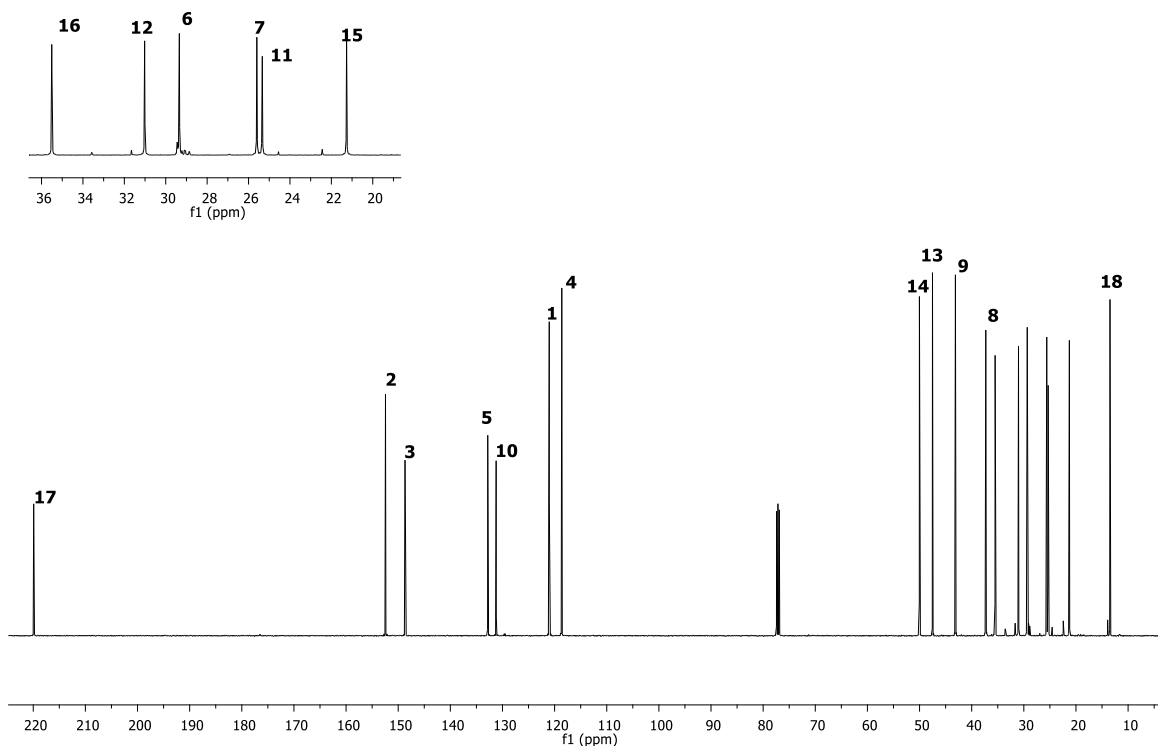
En el espectro de ^1H de RMN del derivado 2-nitroestrona (**2a**), se puede observar una señal ligeramente ancha del hidrogeno perteneciente al alcohol (-OH) en 10.33 ppm, las señales simples características de los hidrógenos aromáticos en 7.87 ppm y 6.76 ppm para H-1 y H-4 respectivamente, así como la señal en 2.9 ppm perteneciente a los hidrógenos diasterotópicos H-6a y H-6b, además de una señal simple en 0.94 ppm que corresponde al metilo en la posición 18, mientras que el resto de las señales son características del esqueleto principal de la estrona, los cuales fueron comparados con los reportados en la literatura.³⁸

³⁸ Shah, J.H. et. al. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7344–7352



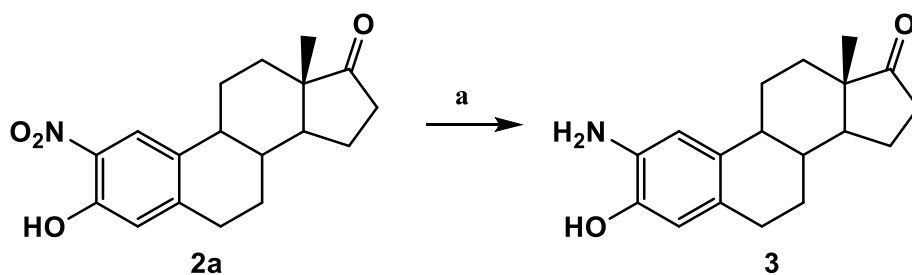
Espectro 1. Experimento de ¹H de RMN correspondiente al derivado 2-nitroestrone (**2a**).

En el espectro de ¹³C se pueden apreciar los desplazamientos característicos del carbono del grupo carbonilo C-17 en 219.9 ppm, así como los carbonos aromáticos de 152.4 ppm a 118.6 ppm, el carbono C-2 desplazado a campos más bajos debido al efecto electroattractor del grupo nitro mientras que el carbono C-3 unido al grupo hidroxilo se encuentra en 148.7 ppm, seguido de C-5, C-10, C-1, C-4, así como el carbono C-18 el cual encuentra en 13.5 ppm.



Espectro 2. Espectro de ^{13}C de RMN de 2-nitroestrone (**2a**).

5.3 Obtención de 2-aminoestrone.

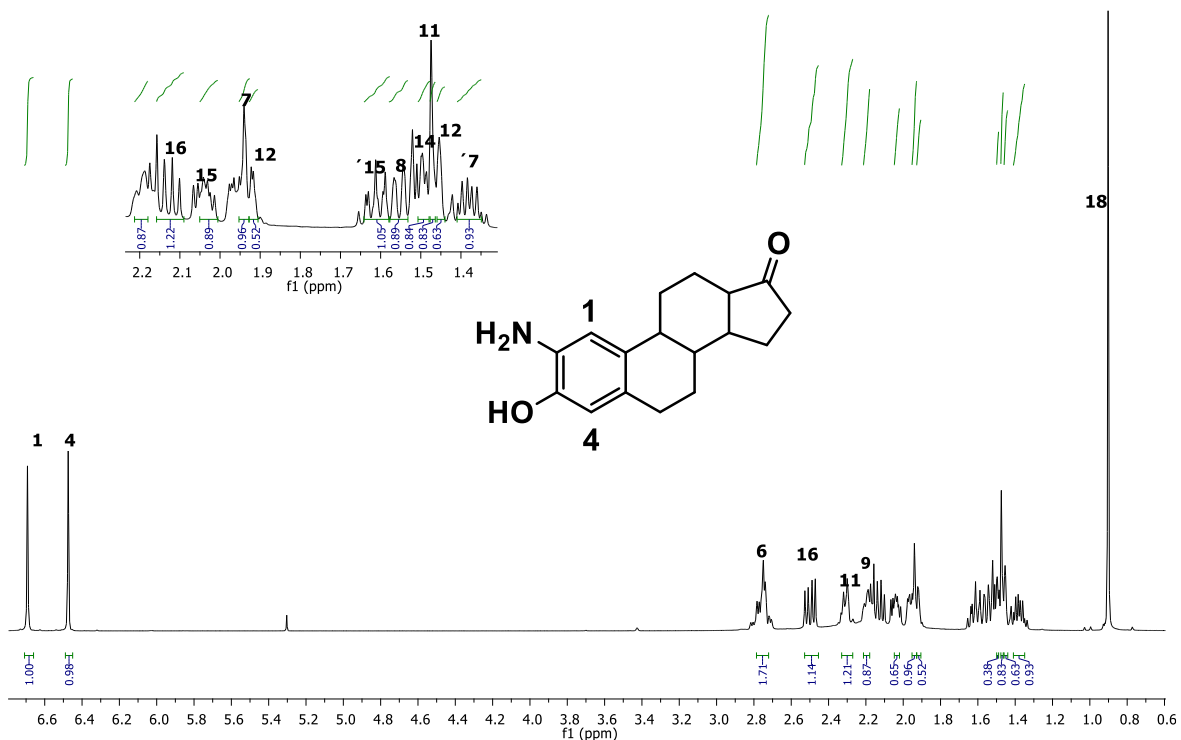


Reacciones y condiciones: a) CH_2Cl_2 -MeOH, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$, T. ambiente, 2 días

Para la obtención de la funcionalidad amino, se llevó a cabo una reacción de reducción del grupo nitro, empleando un sistema $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$ en DCM-MeOH, donde la mezcla de disolventes favorece la solubilidad del catalizador y, por tanto, un incremento de la superficie activa durante la reacción, no obstante, dificulta su separación por cromatografía en columna debido al uso del Pd(II) el cual se coordina fácilmente al aminoalcohol (**3**), por lo que se utiliza sin previa purificación para futuras reacciones.

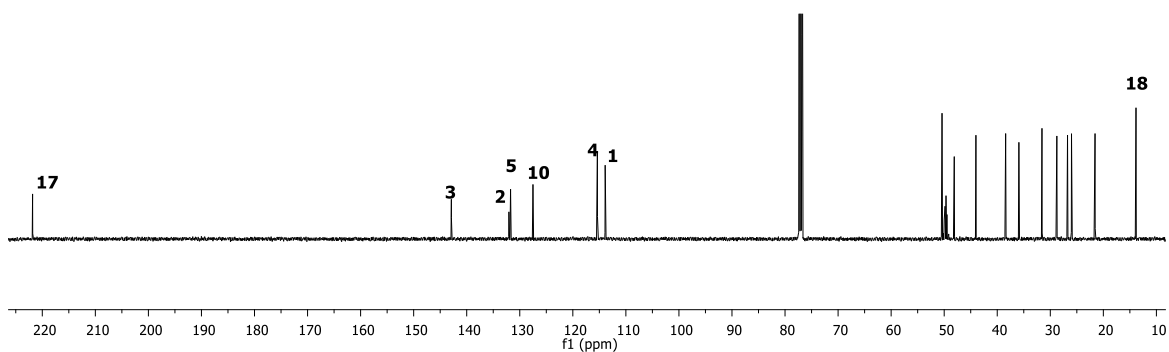
Es posible aislar fracciones pequeñas del derivado **3** de manera pura, las cuales son útiles para su elucidación estructural por lo que, en el siguiente espectro de

RMN de ^1H se pueden observar los hidrógenos aromáticos H-1 y H-4, los cuales se desplazan a frecuencias bajas de 7.87 ppm a 6.69 ppm para H-1 y de 6.67 ppm a 6.47 ppm para H-4, esto debido a la presencia del grupo amino el cual ahora es un grupo donador de densidad electrónica contrario al grupo nitro presente en la materia de partida.



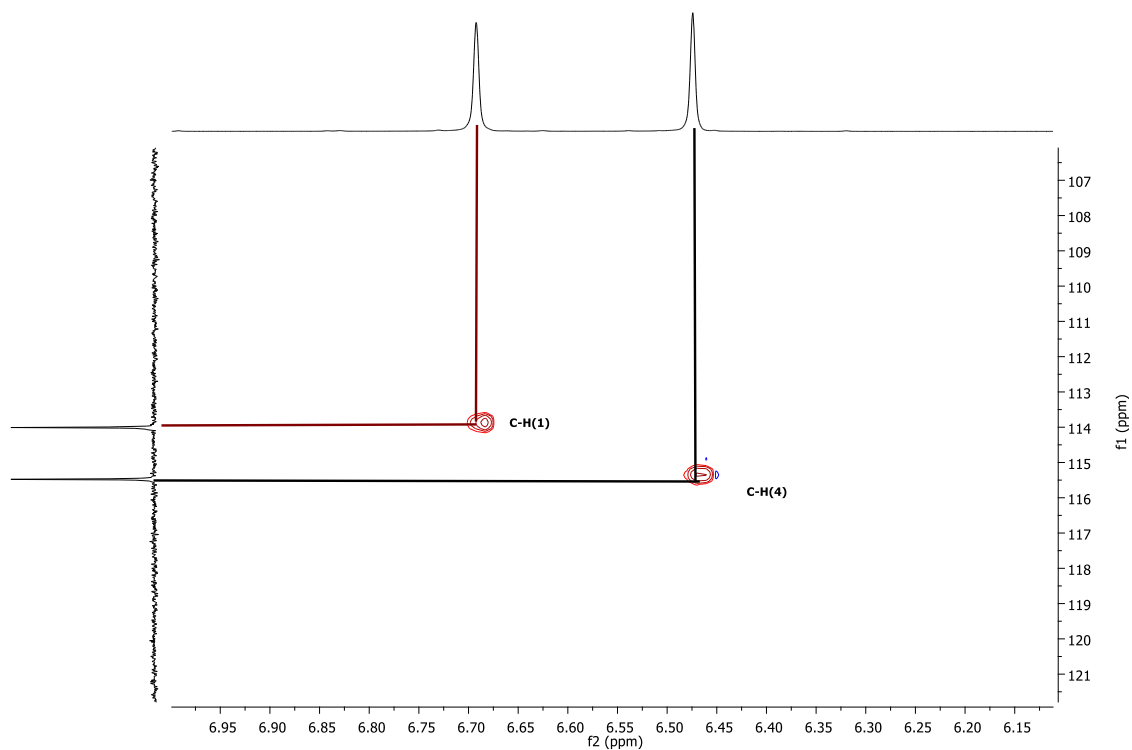
Espectro 3. Espectro de ^1H de RMN del derivado 2-aminoestrone (3).

En el experimento de ^{13}C se puede apreciar que los desplazamientos varían ligeramente a campos más altos, el ejemplo más notorio de ello es para el carbono C-2, debido al cambio de grupo funcional en esa posición de 148.7 ppm a 132.2 ppm, mientras que el orden para el resto de los carbonos no varía significativamente.



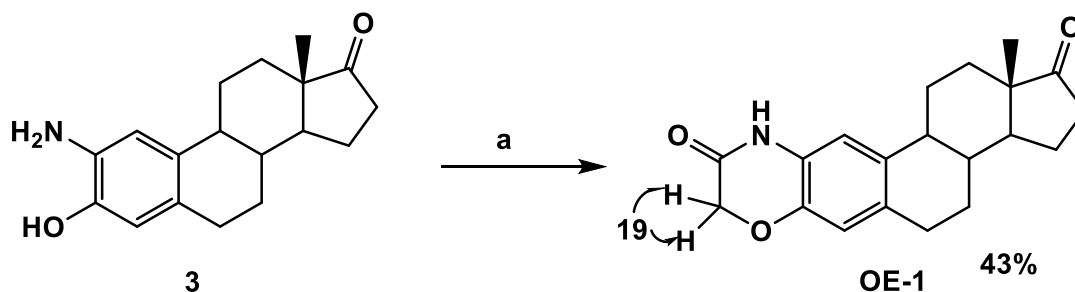
Espectro 4. Espectro de ^{13}C de RMN del derivado 2-aminoestrone (3).

En el espectro de HSQC se observan los acoplamientos a un enlace ^1H - ^{13}C de tipo aromáticos H-1 y H-4 por lo que es posible corroborar las asignaciones en el espectro de ^{13}C .



Espectro de HSQC 1. Señales características del acoplamiento C-H de corto alcance.

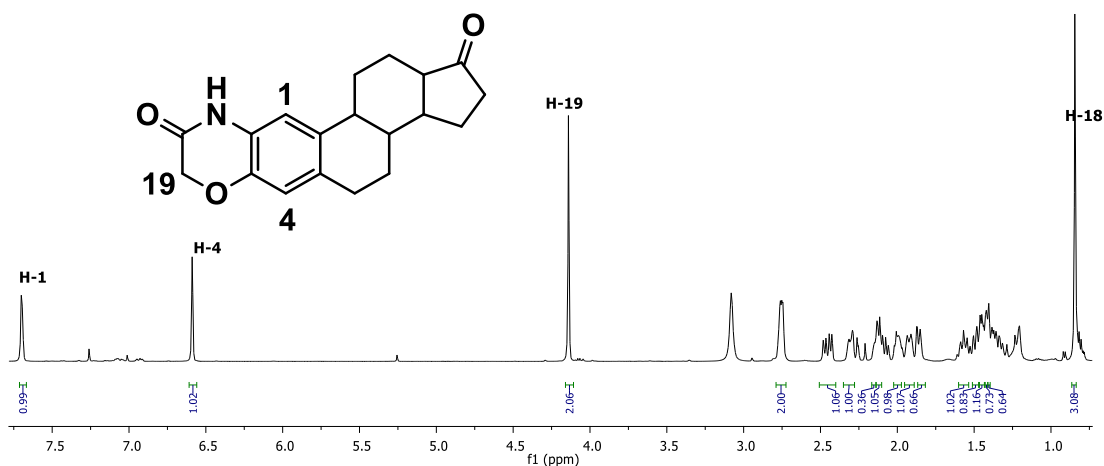
5.4 Síntesis de la oxazina esteroidal (OE-1).



Reacciones y condiciones: a) K_2CO_3 , DMF, atmósfera de Argón, $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}$, 100°C , 4 h

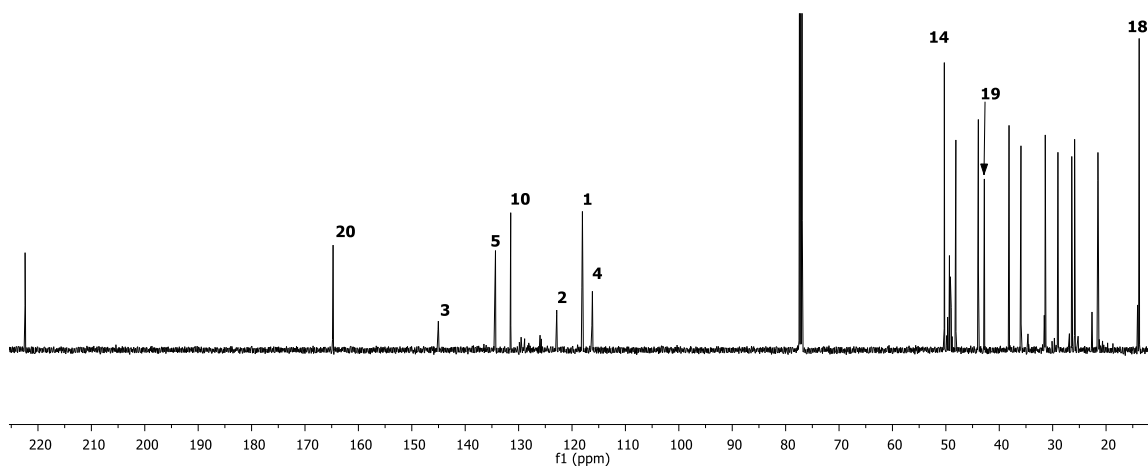
Finalmente, para la obtención de la oxazina **OE-1** se lleva a cabo una reacción de Williamson de 2-aminoestrone con cloruro de cloroacetilo en DCM y K_2CO_3 como base, y a su vez, la condensación de la amina primaria con el grupo carbonilo obteniendo como resultado una mezcla de compuestos, que se separaron por cromatografía en columna, para obtener así, la molécula objetivo.

En el siguiente experimento de ^1H , pueden apreciarse las señales de los protones aromáticos correspondientes a H-1 que se desplaza a campos más débiles en 7.70 ppm y H-4 en 6.59 ppm, mientras que es posible observar una señal simple que integra para dos protones correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno del anillo de oxazina a 4.14 ppm.



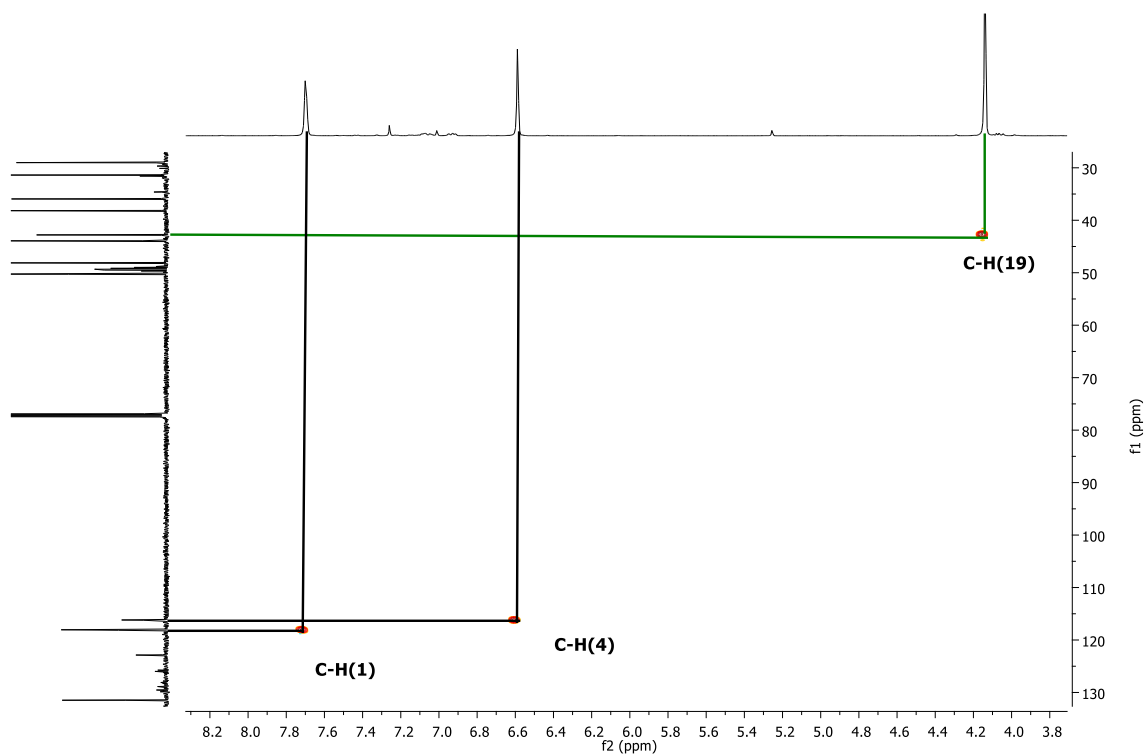
Espectro 5. Espectro de ^1H del derivado **OE-1**.

En el espectro 5 se observan cambios en los desplazamientos de C-1 y C-4 a frecuencias mayores debido al cambio de grupo de amina a amida el cual se desplaza a 122.9 ppm, cambio generado por un efecto de resonancia entre los pares libres de electrones del átomo de oxígeno y nitrógeno. Además, se observa una señal correspondiente al grupo carbonilo del grupo amida en la posición 20 a 164.7 ppm, y una señal que corresponde al grupo metileno del anillo de oxazina C-19 en 42.8 ppm.

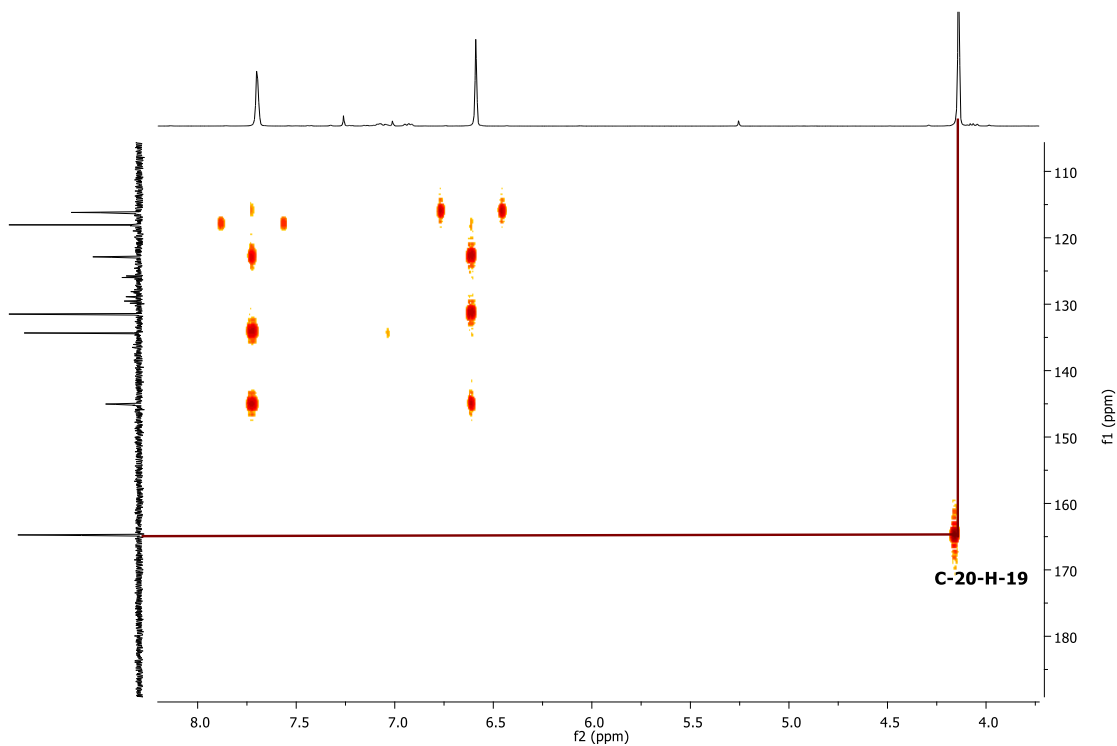


Espectro 6. Espectro de ^{13}C de RMN del derivado **OE-1**.

En el experimento de HSQC puede apreciarse el acoplamiento entre los H-Ar del núcleo de la estrona H-1 y C-1, así como el acoplamiento entre H-4 y C-4. Además, el acoplamiento de H₁₉-C₁₉, señales características en este producto final. Con el experimento de HMBC es posible visualizar el acoplamiento a largo alcance ¹H-¹³C de H-19 a dos enlaces con C-20. Siendo estas las señales más importantes debido a que no se encuentran en la materia de partida confirmando así, la formación del derivado deseado.

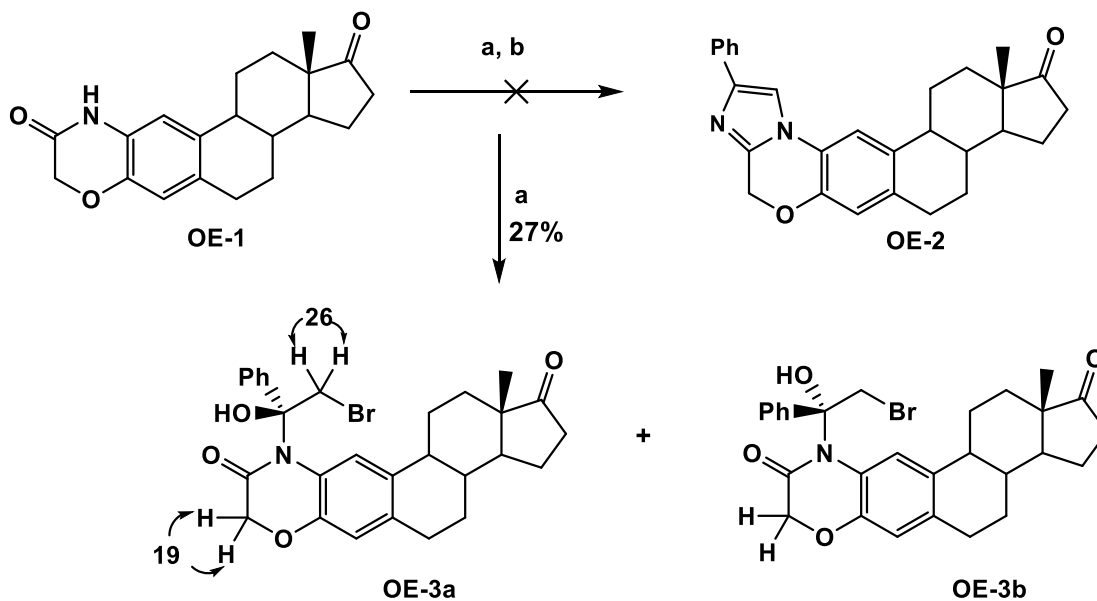


Espectro de HMBC 1. Acoplamientos C-H del nuevo derivado (OE-1).



Espectro de HMBC 2. Acoplamiento de H-19 con C-20 a dos enlaces del derivado (**OE-1**).

5.5 Derivatización de la oxazina **OE-1**.

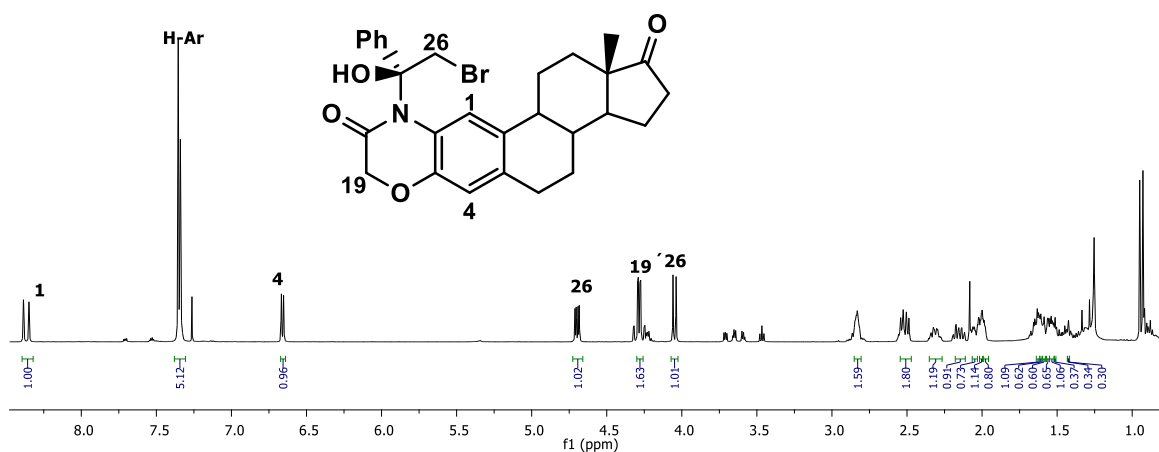


Reacciones y condiciones: a) PhCOCH_2Br , DMF, K_2CO_3 , TBAI, reflujo, 1h; b) *onopot*, NH_4OAc , 150°C .

Partiendo de **OE-1** sintetizada anteriormente, se adiciona $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{Br}$ en condiciones básicas con la finalidad de obtener el producto de sustitución mediante un ataque del grupo amino hacia el C-Br para generar el sistema 1,4-dicetonol y

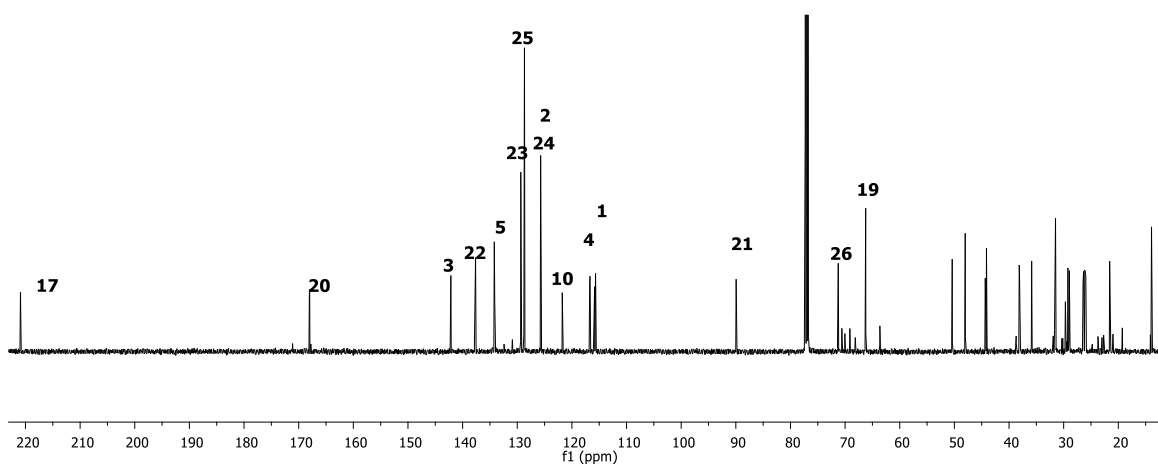
con posterior adición de NH_4OAc daría lugar a la oxazina **OE-2**, sin embargo, no fue posible su síntesis y en su lugar, se obtuvo el producto de adición a grupo carbonilo de la 2-bromoacetofenona, generando un nuevo centro estereogénico y dando como resultado la formación de dos halohidrinas epiméricas **OE-3a** y **OE-3b**.

En el siguiente espectro de ^1H se pueden apreciar las señales características para H-1 y H-4 a 8.37 ppm y 6.66 ppm respectivamente, mientras que en 7.34 ppm y 7.35 ppm se encuentran las señales características de hidrógenos aromáticos pertenecientes al nuevo grupo fenilo. Una señal doble para los protones diastereotópicos H-19 en 4.28 ppm, así como dos señales en 4.70 ppm y 4.05 ppm correspondientes para los hidrógenos H-26. Cabe destacar que todas las señales se encuentran por duplicado, confirmando que se obtienen estructuras isoméricas específicamente, un par de epímeros.



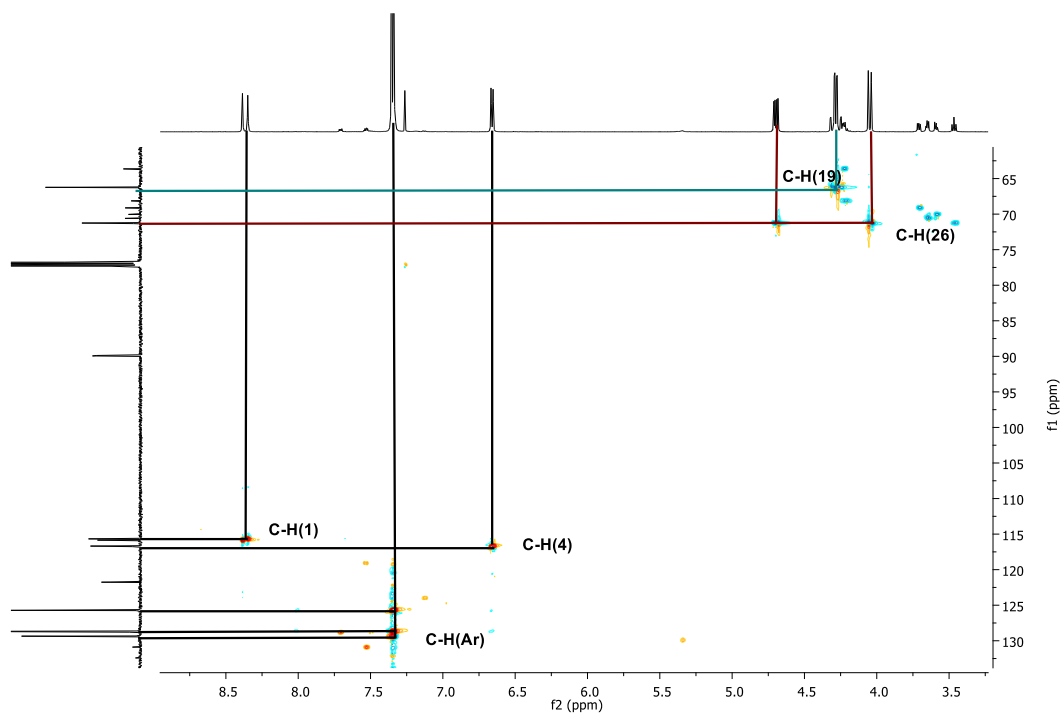
Espectro 7. Espectro de ^1H RMN del derivado benzoxazina **OE-3ab**.

En el experimento de ^{13}C se aprecia la señal del carbono del grupo amida C-20 a 168.0 ppm, los carbonos del grupo fenilo a 137.6 ppm, 129.3 ppm, 125.7 ppm, 128.6 ppm, el carbono base de oxígeno y nitrógeno C-21 en 89.9 ppm y que corresponde al centro quiral formado durante la reacción y, finalmente el carbono metilénico de la halohidrina C-26 a 71.2 ppm.

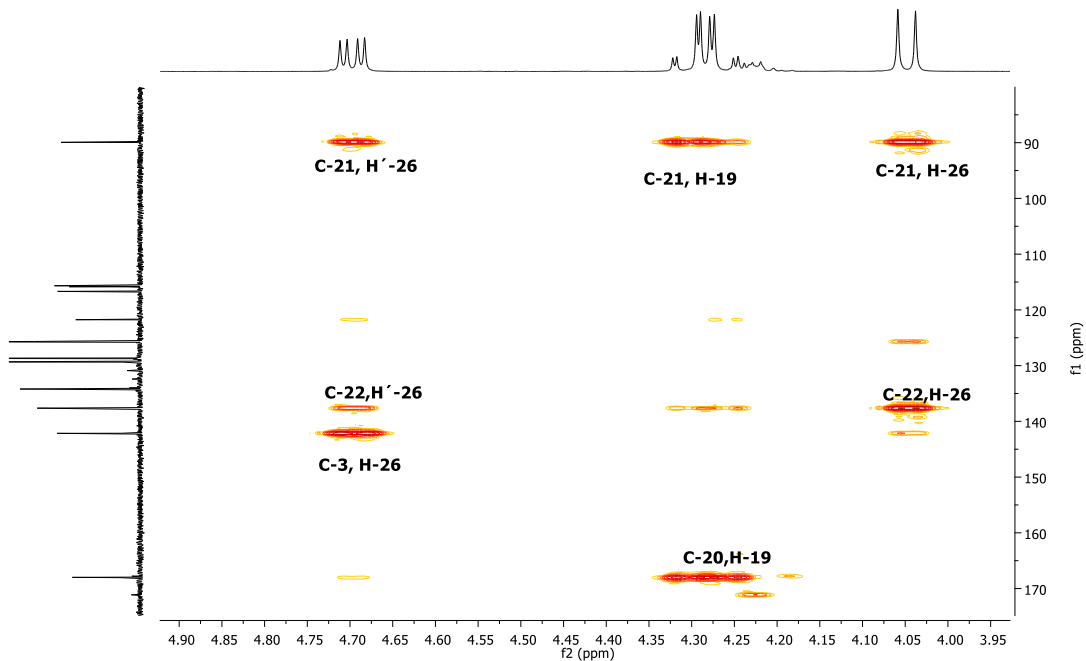


Espectro 8. Espectro de ^{13}C RMN del derivado benzoxazina **OE-3ab**.

En el espectro de HSQC se pueden observar los acoplamientos más sobresalientes, por ejemplo, los protones metilénicos del anillo de oxazina H-19, los hidrógenos de tipo aromático H-Ar pertenecientes al grupo fenilo y los hidrógenos metilénicos H-26 de la halohidrina, mientras que en el espectro de HMBC, se aprecia el acoplamiento de H-26 con el carbono C-21 base oxígeno y el carbono C-22, así mismo, el acoplamiento de H-19 con C-20. Esto corrobora la adición del nuevo grupo.

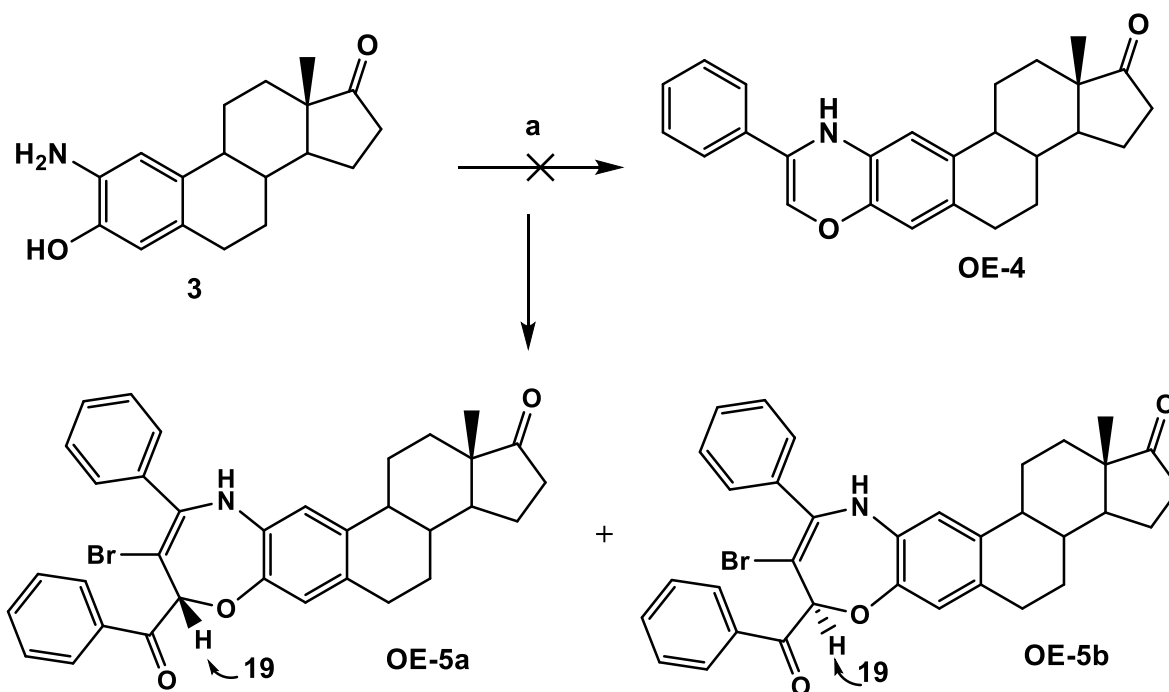


Espectro de HSQC 2. Acoplamientos de C-H de **OE-3ab**



Espectro de HMBC 3. Señales características del acoplamiento C-H a dos y tres enlaces

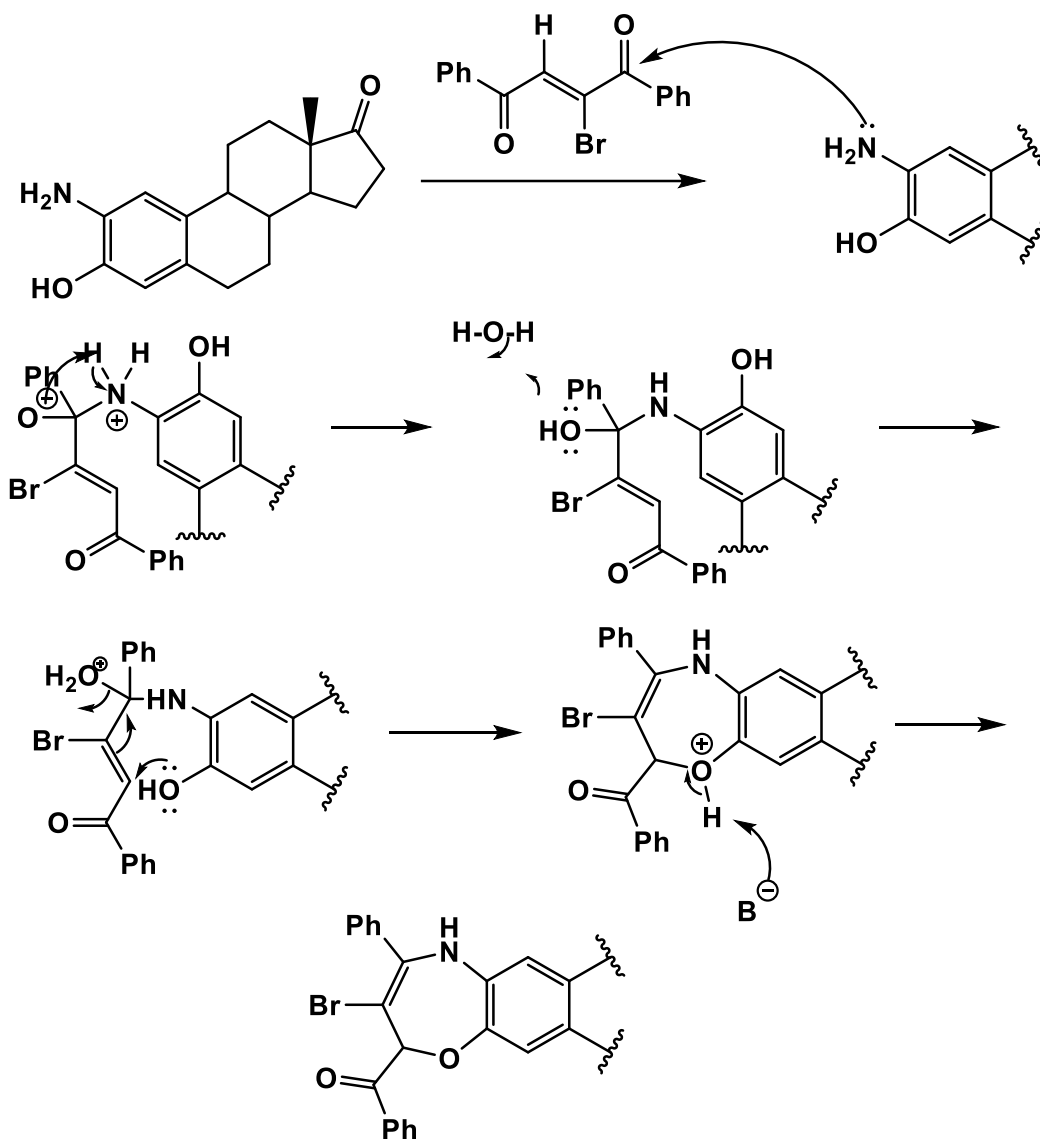
5.6 Obtención de la oxazepina OE-5ab.



Reacciones y condiciones: a) K_2CO_3 , DMF, atmósfera de argón, $C_6H_5COCH_2Br$, $100^\circ C$, 4 h.

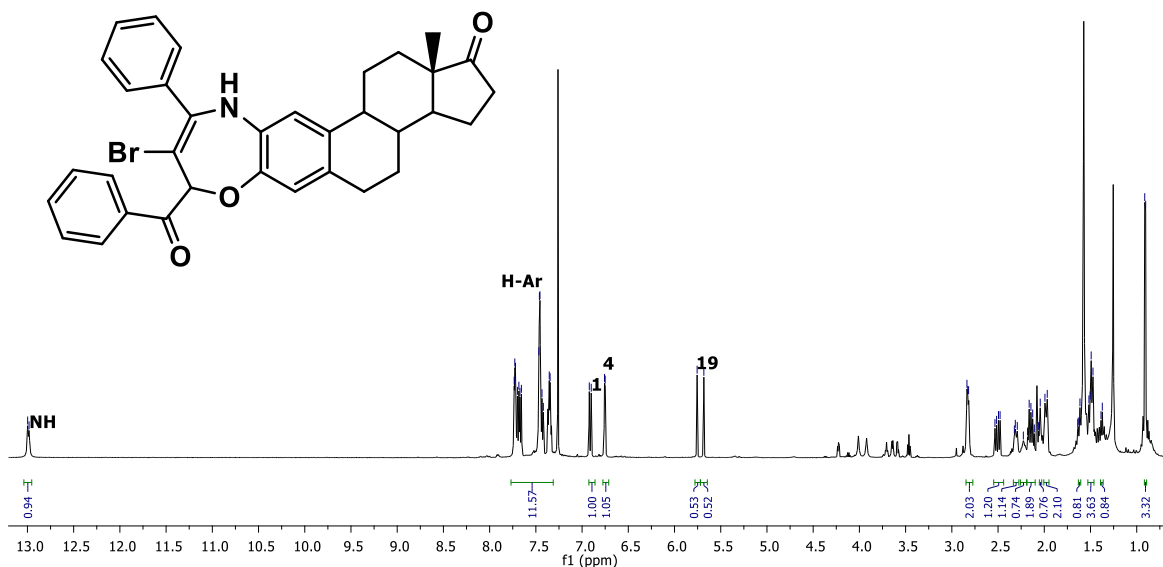
Partiendo de 2-aminoestrone (**3**), se hizo reaccionar con 2-bromoacetofenona bajo el mismo protocolo para la obtención de la oxazina **OE-1** mencionada anteriormente, con la finalidad de llevar a cabo la síntesis de la oxazina **OE-4**, sin embargo, la reacción no procede de la misma manera y proporciona un par de isómeros, que presentan el mismo R_f en CCF, lo cual fue corroborado en los estudios de RMN de ¹H y ¹³C y experimentos de dos dimensiones donde todas las señales se muestran por duplicado, por lo que su elucidación estructural indica que se forman 2 derivados epiméricos **OE-5a** y **OE-5b** de tipo oxazepina.

El mecanismo propuesto inicia con la condensación de nuestro reactivo 2-bromoacetofenona, para el consecuente ataque nucleófilico del grupo amino sobre el carbono del carbonilo más impedido estéricamente, un intercambio de protones, seguido de un ataque al carbono α al carbonilo y consecuente pérdida de agua, para finalmente obtener el producto propuesto



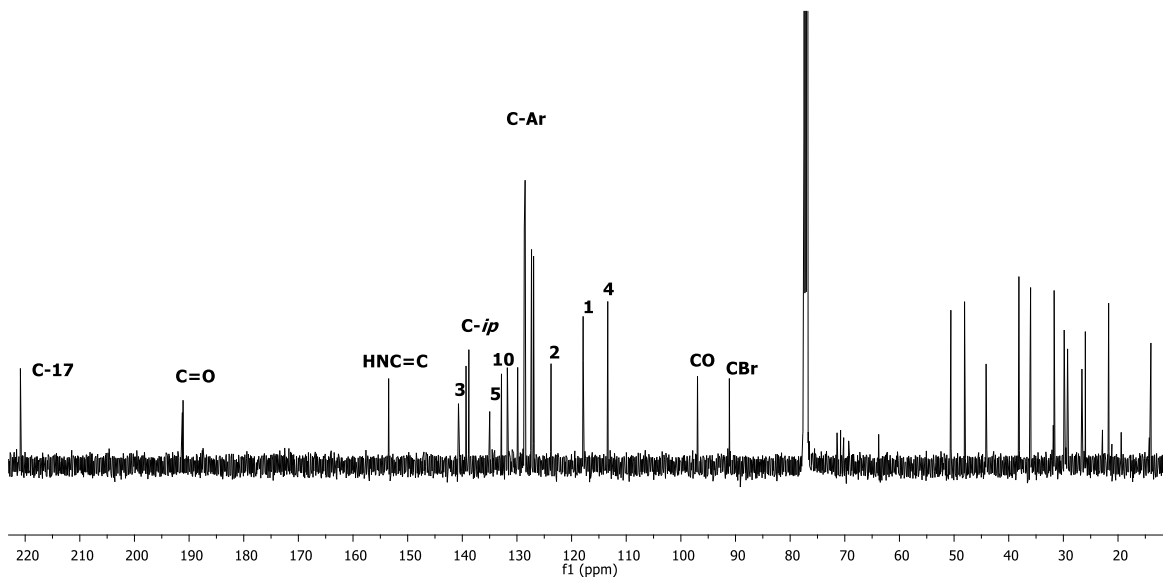
Mecanismo 1. Mecanismo propuesto para la obtención del derivado Benzoxazepina (**OE-5ab**)

En el espectro de ^1H se observan señales nuevas como la del NH que se encuentra en 12.99 ppm, así como grupos fenilo unidos tanto al anillo de la benzoxazepina como al grupo carbonilo con desplazamientos de van desde 7.73-7.32 ppm, mientras que para los H-1 y H-4 correspondientes al núcleo de la estrona se aprecian como una señal doble debido a que corresponden a cada epímero formado y por último la señal en 5.68 que corresponde al nuevo centro estereogénico.



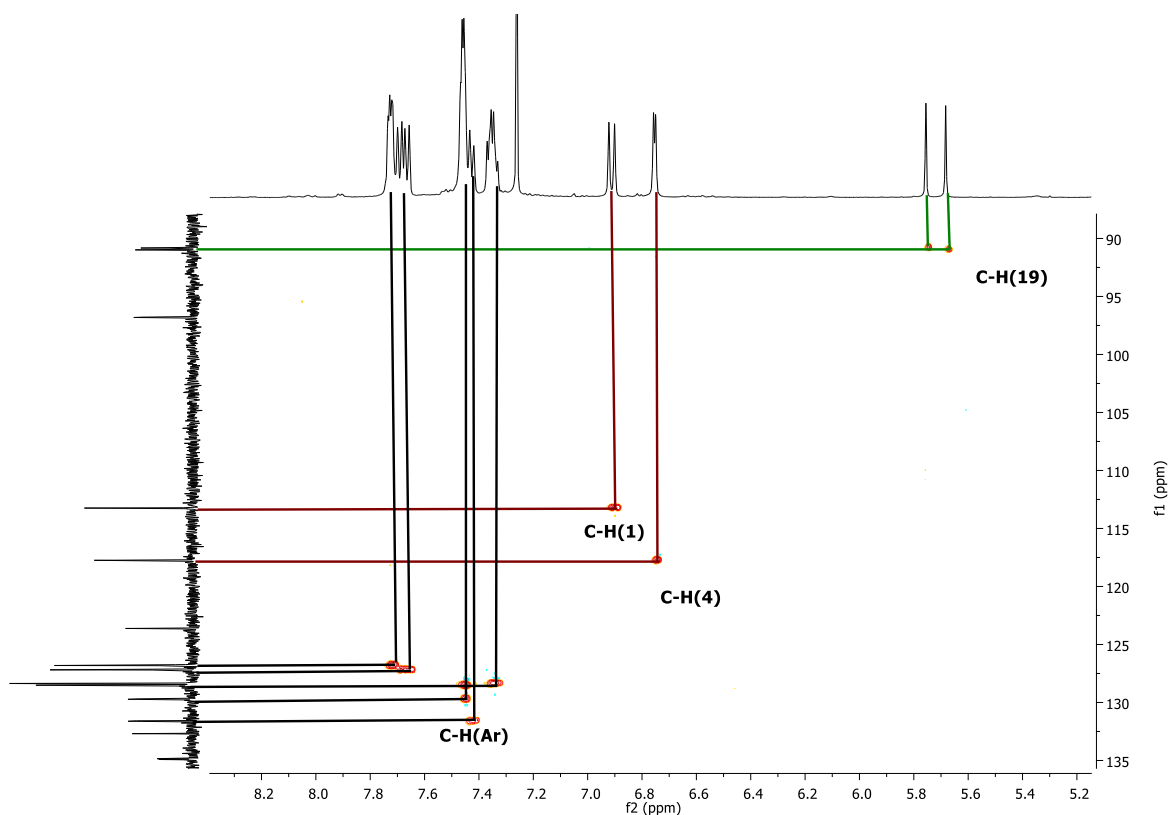
Espectro 9. Espectro de ^1H de RMN de la mezcla de benzoxazepinas (**OE-5ab**)

En el experimento de ^{13}C se aprecian señales correspondientes al C=O en 191.1 ppm debido al efecto de resonancia con el anillo aromático unido, el carbono C=CNH con un desplazamiento de 150.4 ppm, mientras que los carbonos aromáticos comprenden una región de 140.7–113.3 ppm, así como C-Br desplazado a 96.9 ppm y el carbono epimérico C-O en 91.05 ppm. Siendo las señales más representativas del nuevo derivado.



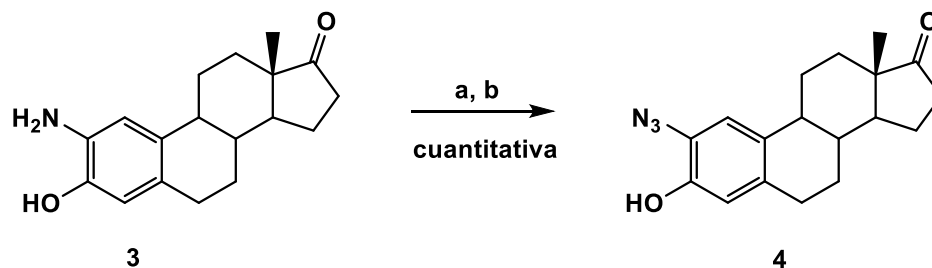
Espectro 10. Espectro de ^{13}C de RMN de la mezcla de benzoxazepinas (**OE-5ab**)

Mientras que en el fragmento del experimento de HSQC se pueden apreciar los acoplamientos de C-H de las nuevas señales observando seis juegos de protones del grupo fenilo.



Espectro de HSQC 3. Acoplamientos de corto alcance del derivado **OE-5ab**.

5.7 Obtención de 2-azidoestrona.

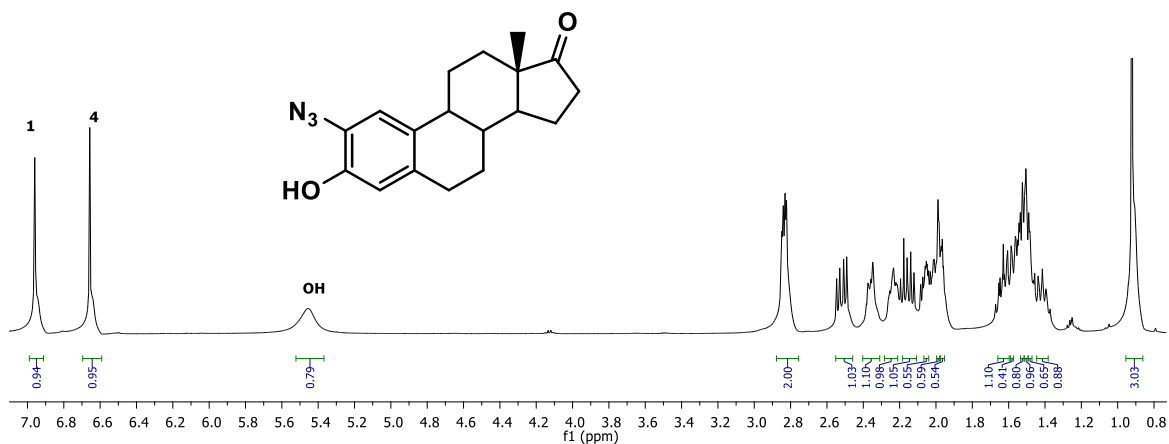


Reactivos y condiciones: a) AcOH-H₂O, NaNO₂-H₂O, 30 min 0°C; b) NaN₃-H₂O, 30 min, 0°C, 1 h T. ambiente

Para la obtención de la azida **4** se parte de 2-aminoestrone (**3**) mediante una reacción de tipo Sandmeyer, pasando por un intermediario de sal de diazonio, la

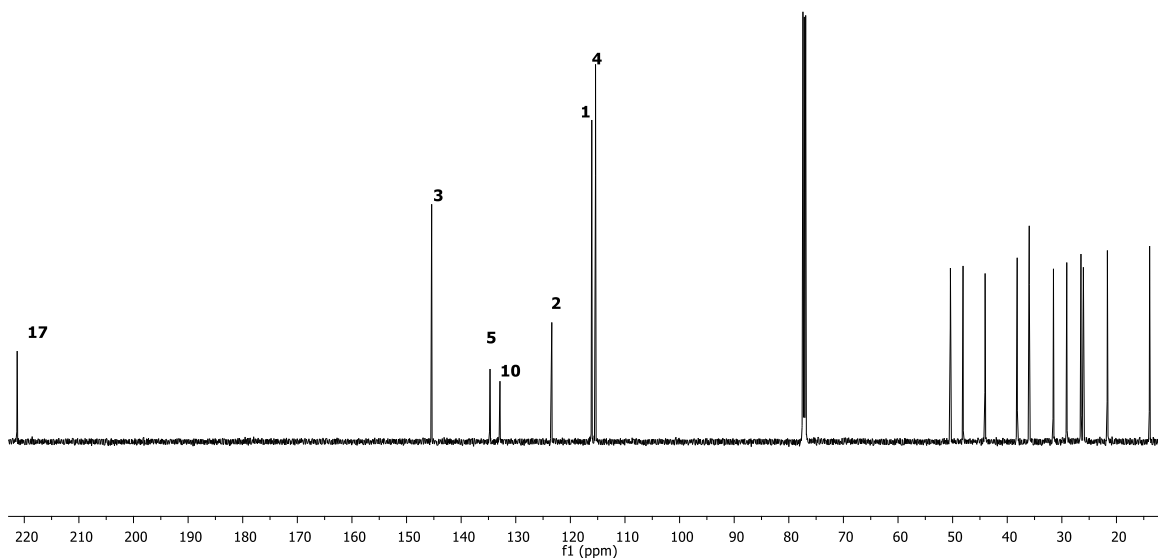
cual se hace reaccionar con azida de sodio que actúa como nucleófilo y por medio de una reacción S_EA se sustituye generando el producto deseado.

En el espectro de 1H se pueden apreciar las señales características del esqueleto esteroidal, así como un ligero desplazamiento de las señales correspondientes a los hidrógenos H-1 y H-4 en 6.96 ppm y 6.66 ppm respectivamente, además una variación en el desplazamiento en 5.46 ppm que corresponde al hidrogeno del grupo hidroxilo. Las señales fueron comparadas con derivados análogos reportados en la literatura.



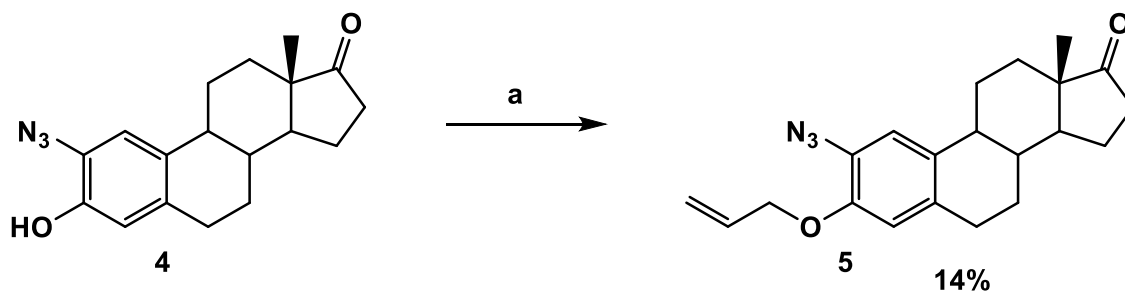
Espectro 11. Espectro de 1H de RMN del derivado 2-azida (**4**)

En el espectro de ^{13}C se puede visualizar el carbono que contiene el grupo hidroxilo C-3 en 145.4 ppm, mientras que C-2 unido al grupo azido se encuentra a 123.4 ppm debido a que es un grupo electroattractor que actúa como desprotector y por lo tanto se desplaza a campos más bajos, los carbonos C-5 y C-10 se caracterizan por que sus desplazamientos están a campo más bajo que C-1 y C-4.



Espectro 12. Espectro de ^{13}C de RMN del derivado 2-azidoestrone (4)

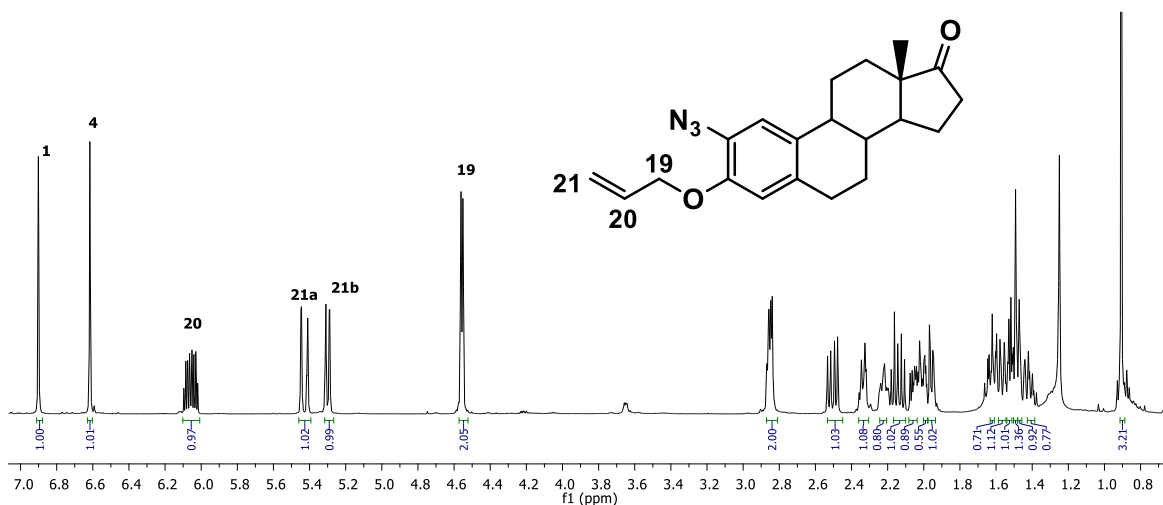
5.8 Obtención del derivado 2-azida-3-[(aliloxi)]-estra1,3,5(10)-trien-17-ona.



Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , bromuro de alilo, TBAI, THF, reflujo, 2 h.

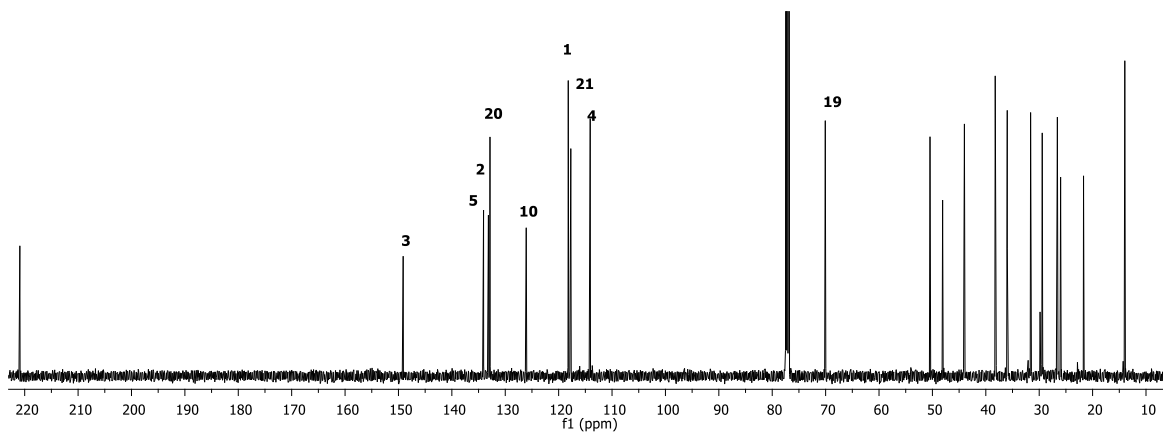
El derivado 2-azidoestrone **4** se hace reaccionar en condiciones de eterificación de Williamson con bromuro de alilo y cantidades catalíticas de TBAI para la obtención del derivado **5**.

En el espectro de ^1H de RMN se puede observar una señal múltiple para el hidrógeno H-20 del CH del doble enlace que se encuentra en 6.06 ppm, un par de señales para los protones diastereotópicos del CH_2 vinílico en 5.43 ppm y 5.30 ppm H-21a y H-21b respectivamente, mientras que el protón H-19 de tipo metilénico con desplazamiento en 4.56 ppm como una señal doble.



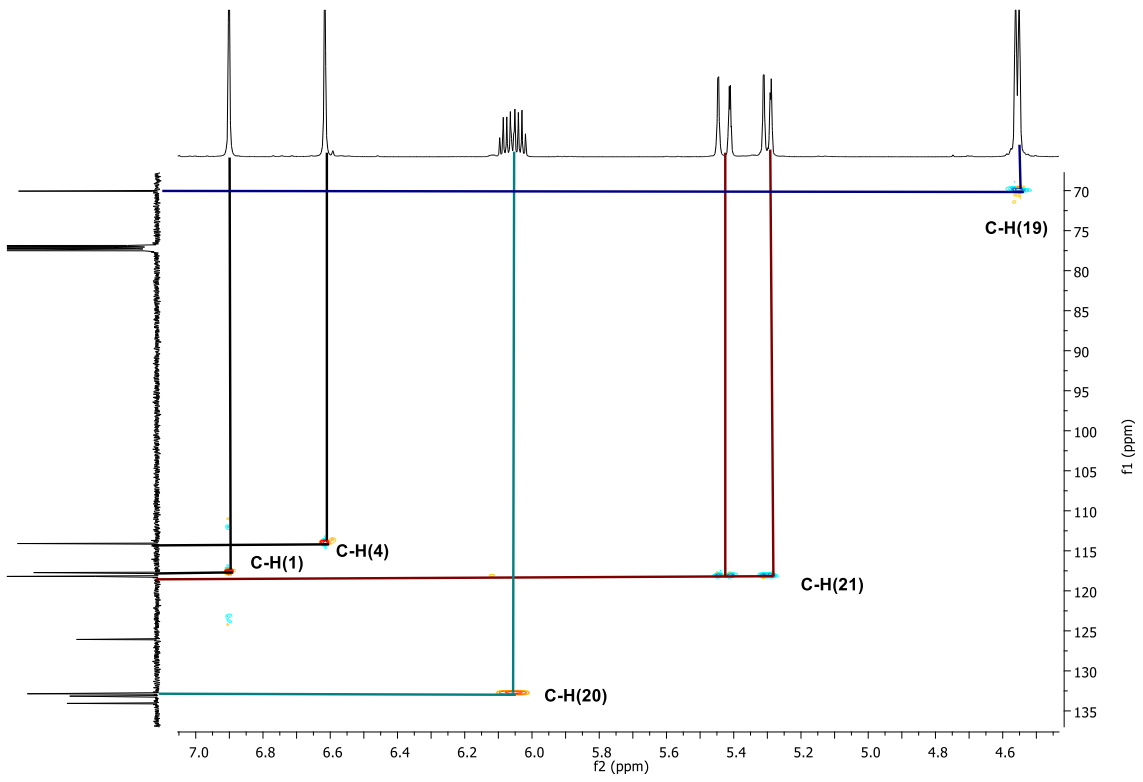
Espectro 13. Espectro de ¹H de RMN del derivado 2-azido-3-(aliloxi)-estrona (5)

En el espectro de ¹³C se observan las señales del carbono CH del doble enlace C-20 a 132.8 ppm, el carbono CH₂ de la doble ligadura C-21 a 117.7 ppm, mientras que el carbono C-19 base de oxígeno se encuentra en 70.0 ppm.

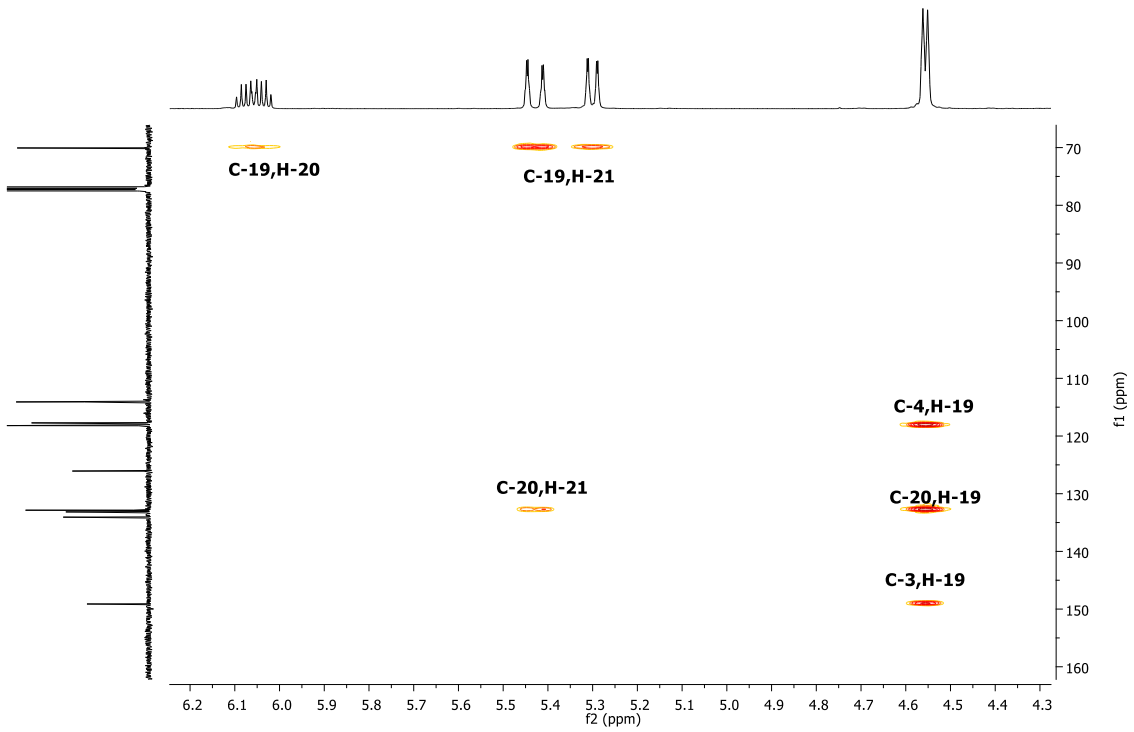


Espectro 14 Espectro de ¹³C de RMN del derivado 2-azido-3-(aliloxi)-estrona (9)

Así mismo, con el experimento HSQC se pueden asignar de manera correcta las nuevas señales pertenecientes al sustituyente alilo de acuerdo a los acoplamientos directos ¹H-¹³C mientras que, en el experimento de HMBC se corroboran los carbonos cercanos a H-19, H-20 y H-21 a través de acoplamiento a largo alcance a dos y tres enlaces.

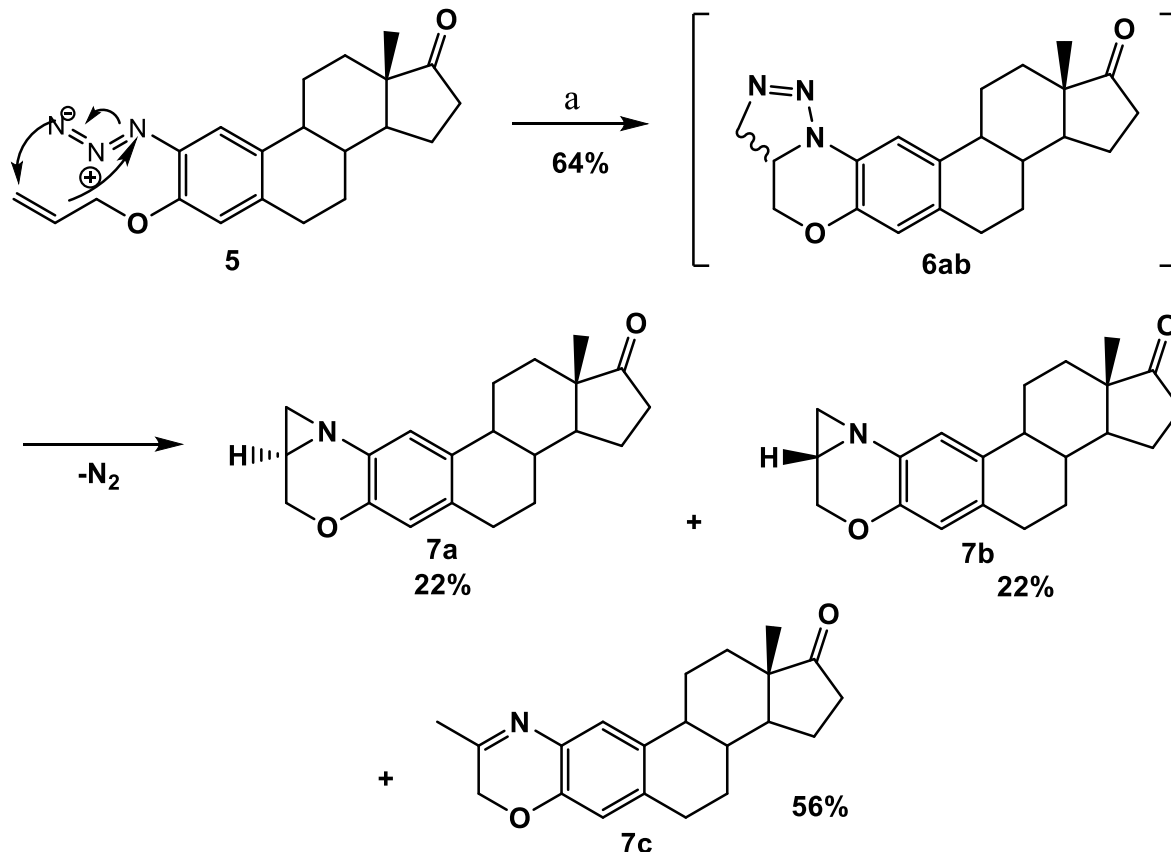


Espectro de HSQC 4. Fragmento del acoplamiento de las señales características del grupo alilo



Espectro de HMBC 4. Acoplamiento a de C-H a dos y tres enlaces

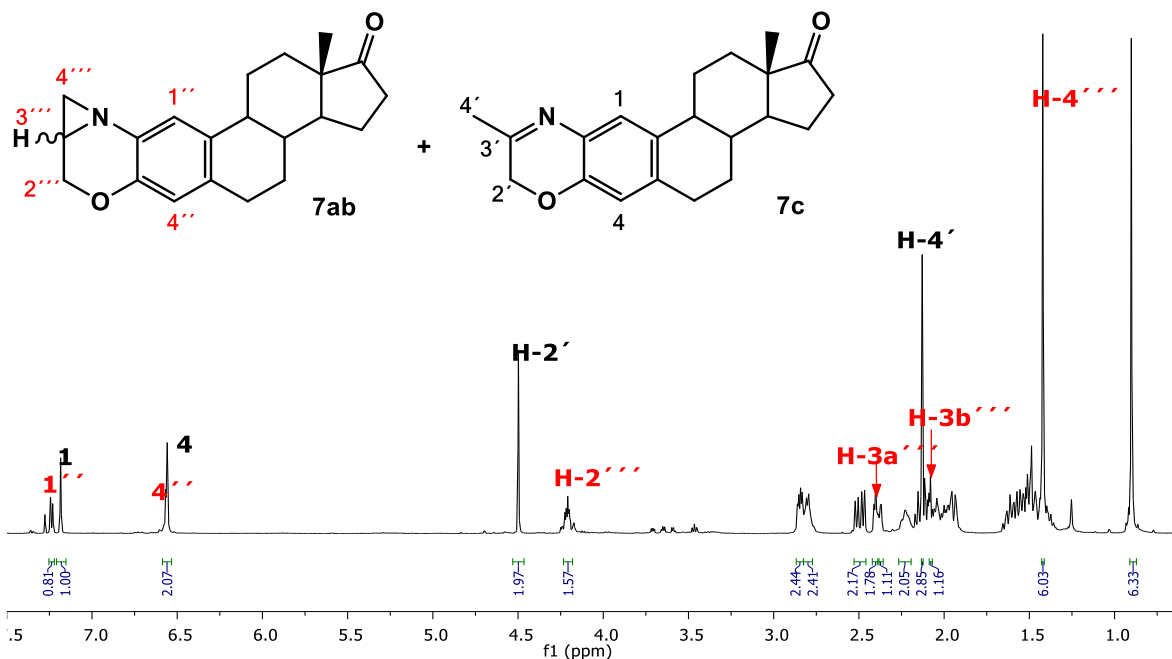
5.9 Obtención de imina y aziridinas epiméricas



Reactivos y condiciones: a) Tolueno anh. atmósfera de argón, 80°C, 2 h.

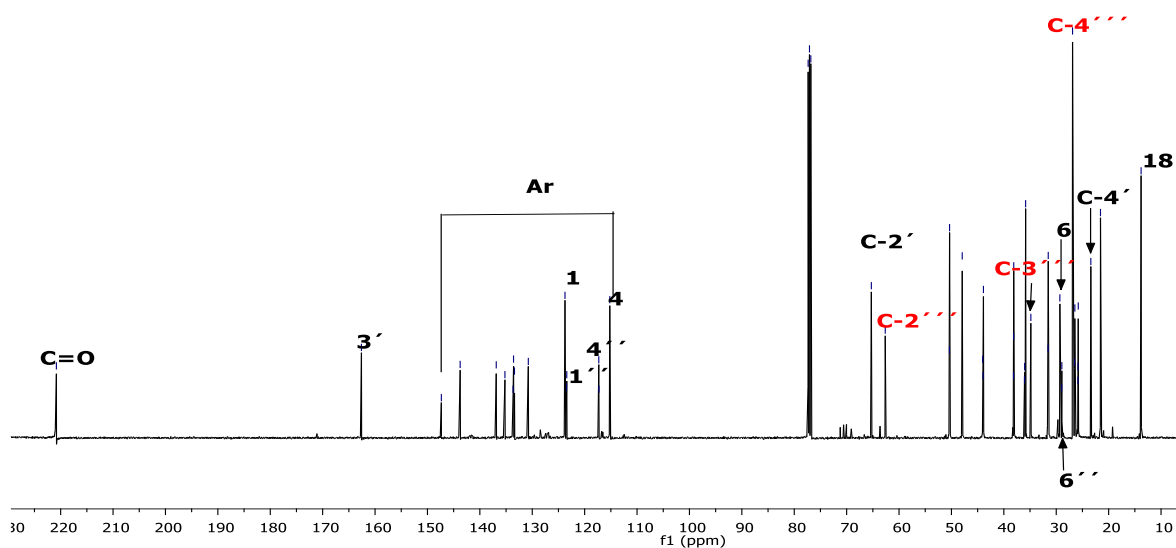
En la obtención de este derivado se partió del 2-azido-3-(aliloxi)-estrone el cual se sometió a temperatura de 80°C en tolueno anhidro, para favorecer la reacción de cicloadición de Huisgen, de esta manera se forma la triazolona, mientras que la imina y aziridina se obtienen como productos de descomposición debido a que la triazolona no es estable. La proporción de los derivados fue hallada a partir del espectro de RMN.

En el experimento de ¹H RMN se pueden apreciar las señales dobleteadas para los epímeros, H-19, H-21 en 4.48 ppm, 1.41 ppm, se observan dos señales H-21a, H-21b en 2.40 y 2.09 ppm, así como H-1, H-4 desplazados a 7.22 ppm y 6.55 ppm respectivamente que pertenecen al anillo A de la estrona, H-6 se haya en 2.77 ppm mientras que los desplazamientos para la imina, se encuentran en 7.17 ppm y 6.54 ppm, H-1 y H-4 respetivamente, H-19 se deslaza a 4.48ppm mientras que H-21 a 2.13 ppm así como H-6 que se deslaza a 2.83 ppm.



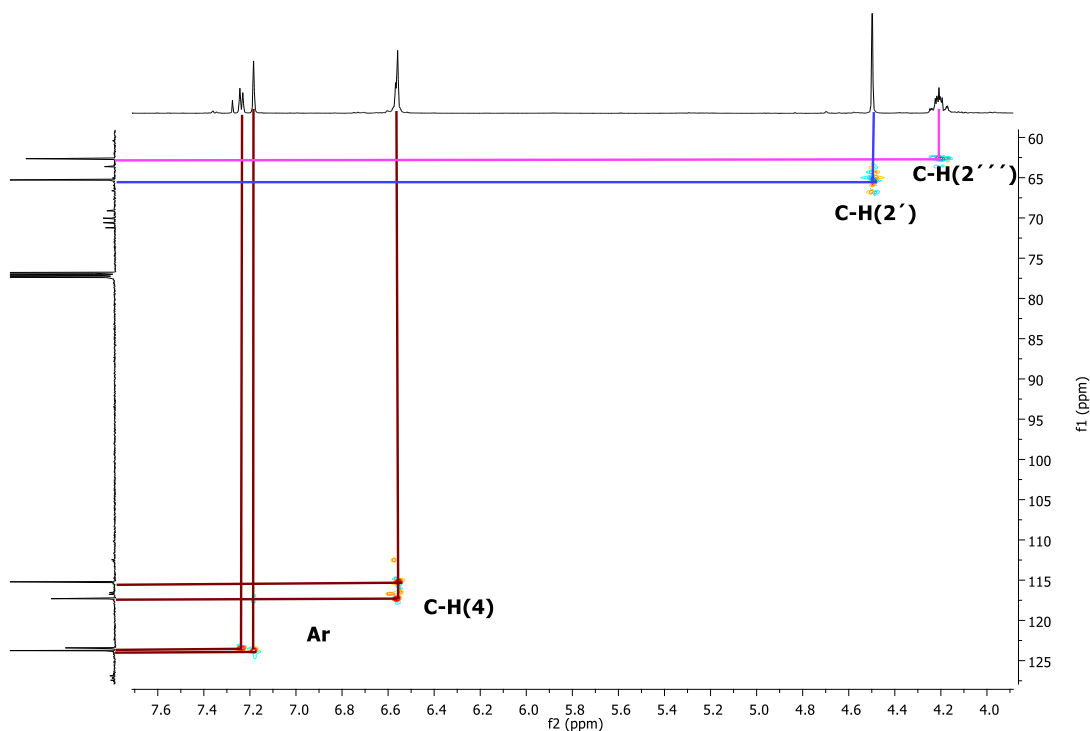
Espectro 15. Espectro de ^1H de RMN para las señales de los tres derivados obtenidos

En el experimento de ^{13}C se observa C-19, C-20 y C-21 a 65.2 ppm, 162.6 ppm y 23.4 ppm respectivamente para los pertenecientes a la imina, así como C-1, C-4 desplazados a 123.7 ppm y 115.2 ppm, además de C-6 a 29.3 ppm, mientras que para los C pertenecientes a los epímeros C-19, C-20, C-21 se desplazan en 62.6 ppm, 34.8 ppm y 26.8 ppm respectivamente, los carbonos aromáticos C-1, C-4 se encuentran a 123.4 ppm y 117.2 ppm, por ultimo C-6 en 28.9 ppm.



Espectro 16. Espectro de ^{13}C de RMN de los derivados

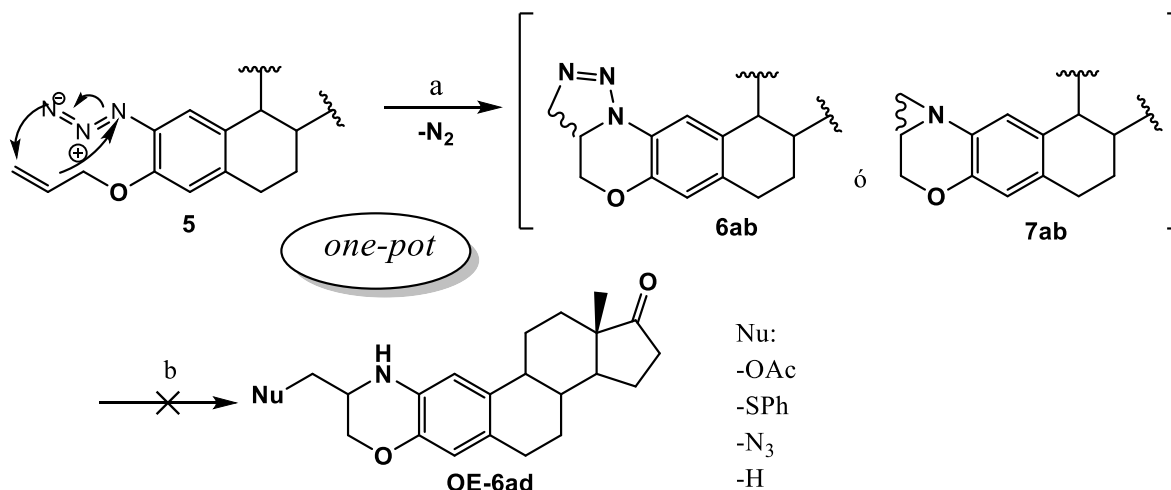
Así mismo, en el experimento de HSQC se puede ver el acoplamiento ^1H - ^{13}C pertenecientes a los aromáticos del anillo A de la estrona. Apreciándose de mejor manera los desdoblamientos para los epímeros y señales simples para la imina.



Espectro de HSQC 5. Acoplamiento de corto alcance de los derivados obtenidos

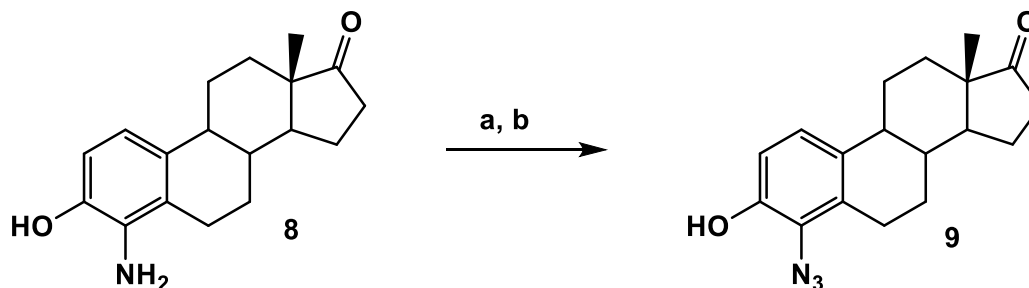
5.10 Reacción de apertura de la triazolina intermediaria.

Con la finalidad de formar oxazinas sustituidas fusionadas al anillo A de estrona, se realiza la cicloadición intramolecular azida-alqueno del derivado **5** para generar *in situ* la triazolina **6ab** o bien la aziridina **7ab** como mezclas epiméricas con subsecuente ataque nucleófilico y apertura de los anillos de 5 o de 3 miembros. Indistintamente del intermediario formado, la reacción debía proseguir de acuerdo con los antecedentes de la literatura para la descomposición de la triazolina o aziridina y generar las oxazinas esteroidales **OE-6ab** sin embargo, por CCF se ve la transformación del derivado pero no es posible aislar, identificar ni caracterizar alguno de los productos obtenido, por lo que se sigue en busca de las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de apertura de los intermediarios generados.



Reactivos y condiciones: a) Tolueno anh. atmósfera de argón, 80°C, 2 h. b) NuH, 60°C.

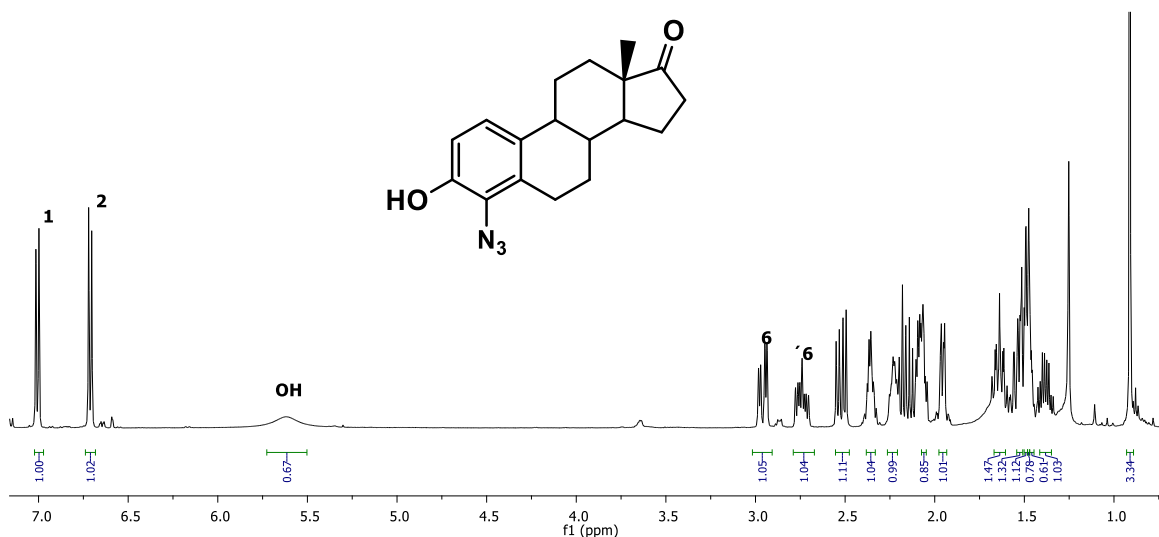
5.11 Obtención de 4-azidoestróna.



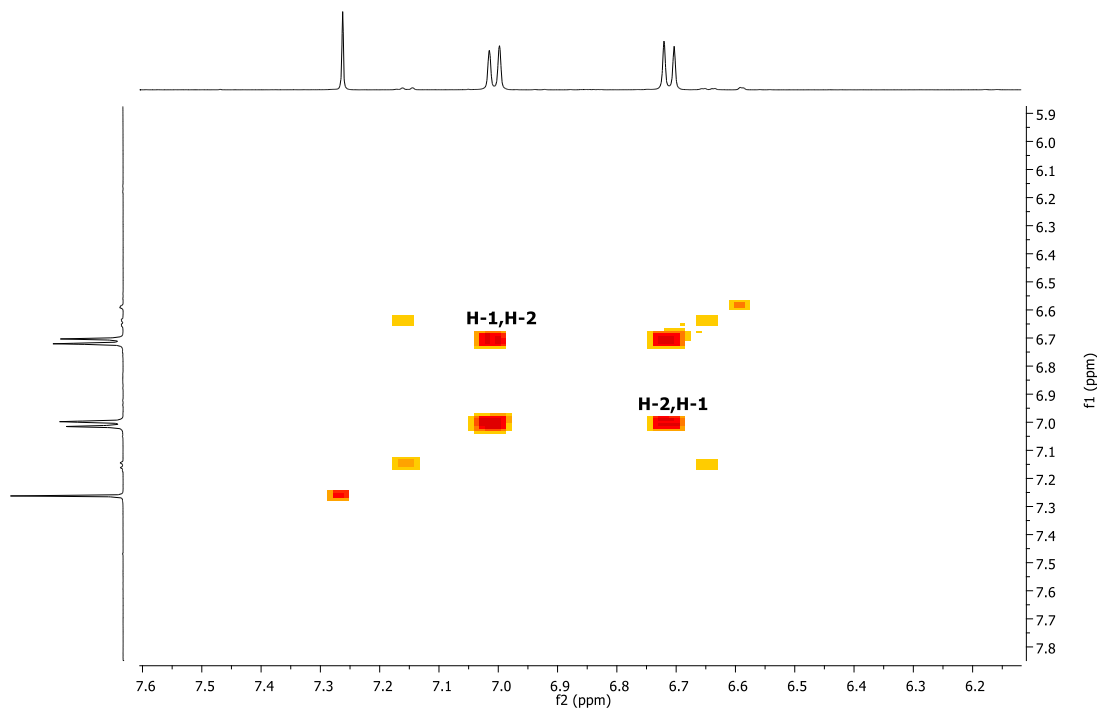
Reactivos y condiciones: a) AcOH-H₂O, NaNO₂-H₂O, 30 min, 0°C; b) NaN₃-H₂O 30 min, 0°C, 1 h T. ambiente

Para la formación de la 4-azidoestróna **9** se utiliza una fracción no pura del 4-aminoalcohol **8** obtenido de la reducción del correspondiente grupo nitro, mediante una reacción del tipo Sandmeyer a través de un intermediario de sal de diazonio y finalmente la adición de azida de sodio en una S_EA genera derivado deseado.

En el experimento de ¹H se observan las señales características de tipo aromáticas de H-1 y H-2 en 7.01 ppm y 6.71 ppm respectivamente, como señales dobles debido al acoplamiento que existe entre ambos hidrógenos, lo cual se corrobora en el experimento de dos dimensiones COSY. Además, logra apreciarse una señal ancha en 5.62 ppm que corresponde al protón del grupo -OH. Otro cambio significativo se encuentra en los hidrógenos H-6a y H-6b con desplazamientos diferentes debido a la presencia del grupo vecino azida en C-4, una señal doble de dobles y otra como una señal múltiple en 2.96 ppm y 2.74 ppm respectivamente.

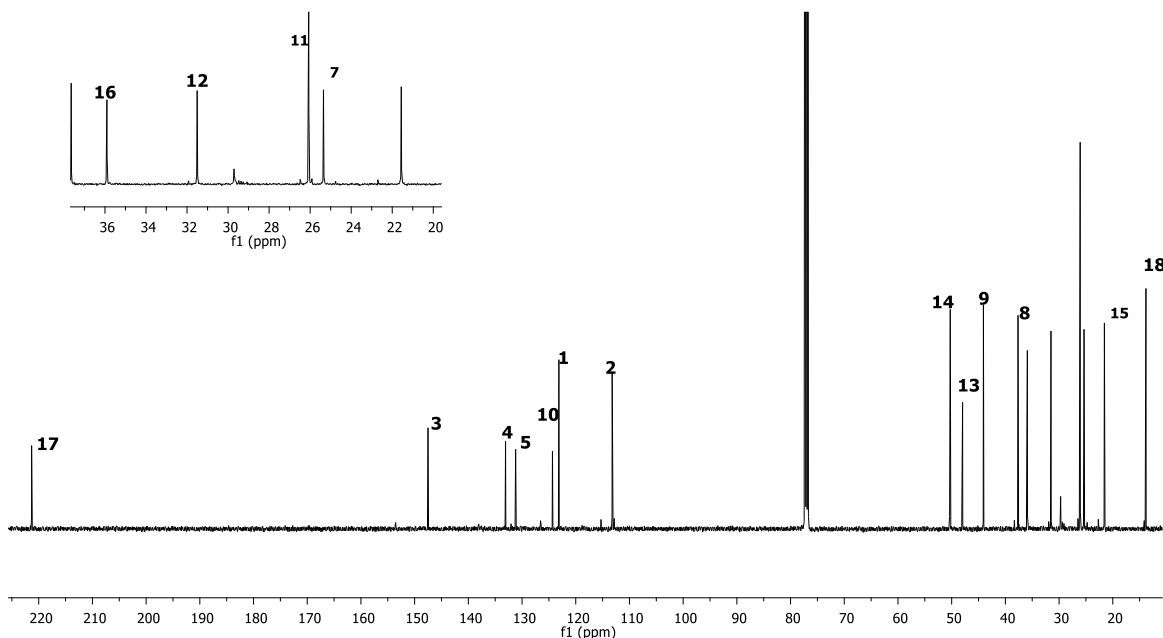


Espectro 17. Espectro de ^1H de RMN del derivado 4-azidoestrone (**9**)



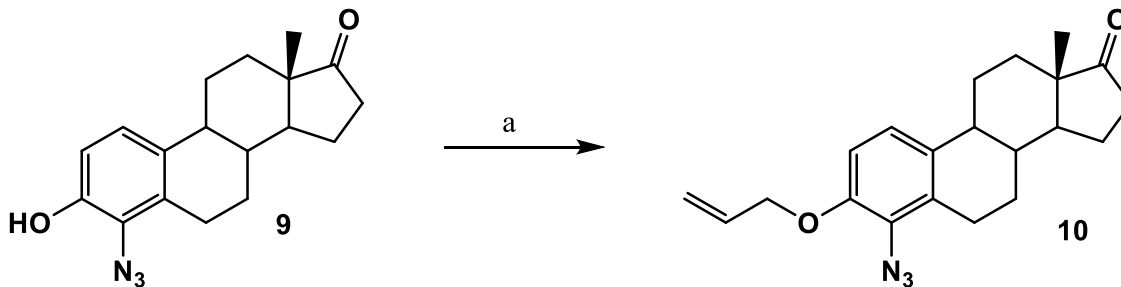
COSY 1. Acoplamiento a tres enlaces de los H aromáticos

En el espectro de ^{13}C se aprecian las señales características de los carbonos aromáticos pertenecientes al anillo de la estrona, con la señal de C-3 a campos más bajos en 147.5 ppm debido a que el grupo $-\text{OH}$ retira densidad electrónica, mientras que se observa el desplazamiento de C-4 a 133.1 ppm debido a que la azida es un grupo electroatrayente de densidad electrónica, por lo que tiende a desplazar a campos más bajos.



Espectro 18. Espectro de ^{13}C de RMN del derivado 4-azidoestrone (**9**)

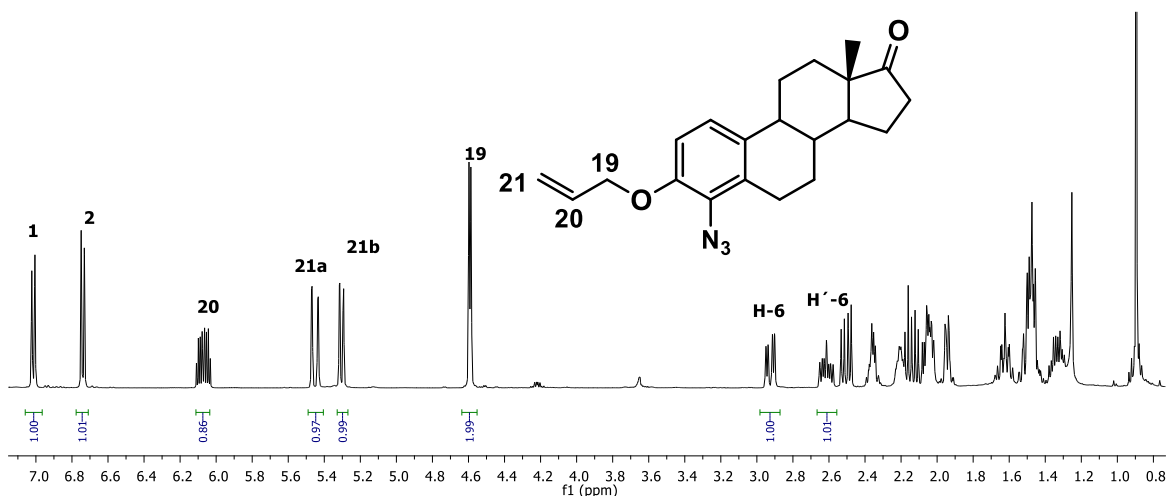
5.12 Obtención del derivado 4-azida-3-[(aliloxi)]-estra1,3,5(10)-trien-17-ona.



Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , bromuro de alilo, TBAI, THF, reflujo, 2 h.

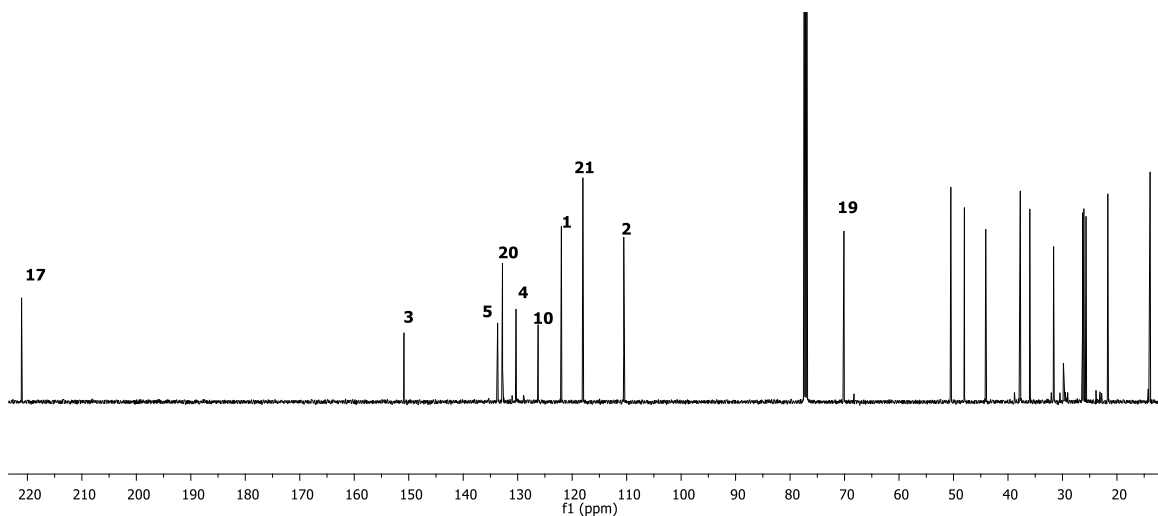
El derivado 4-azidoestrone (**9**), se hace reaccionar en condiciones de eterificación de Williamson con bromuro de alilo y cantidades catalíticas de TBAI para la obtención del derivado **10**.

En el espectro de ^1H de RMN se puede observar la señal múltiple característica de un hidrogeno del tipo vinílico para H-20 el cual se desplaza a 6.07 ppm, un par de señales para los protones diastereotópicos del CH_2 vinílico en 5.45 ppm y 5.30 ppm H-21a y H-21b respectivamente, así como una señal doble correspondiente a los hidrógenos metilénicos H-19 en 4.59 ppm.



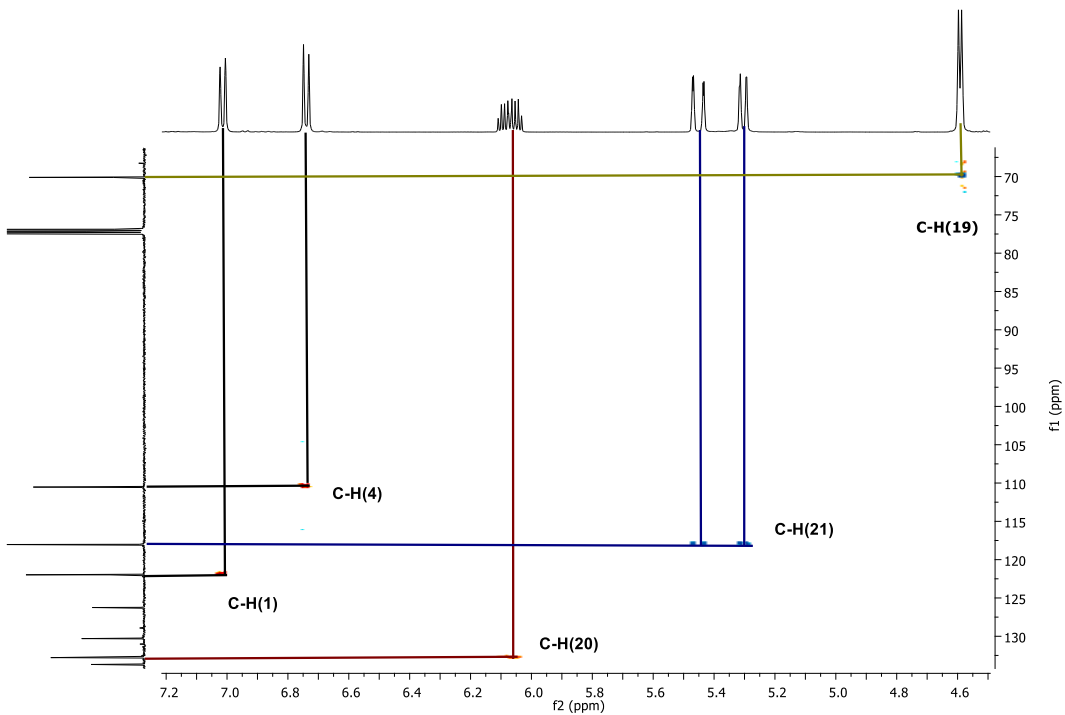
Espectro 19. Espectro de ^1H de RMN del derivado 4-azido-3-(aliloxi)-estrone (**10**)

Para el experimento de ^{13}C de RMN de este derivado se pueden apreciar las señales de C-20 y C-21 a 132.7 ppm y 118.0 ppm respectivamente, así la señal característica para C-19 que es base oxígeno se encuentra en 70.1 ppm, los demás desplazamientos del esqueleto esteroidal se mantienen en el mismo orden.



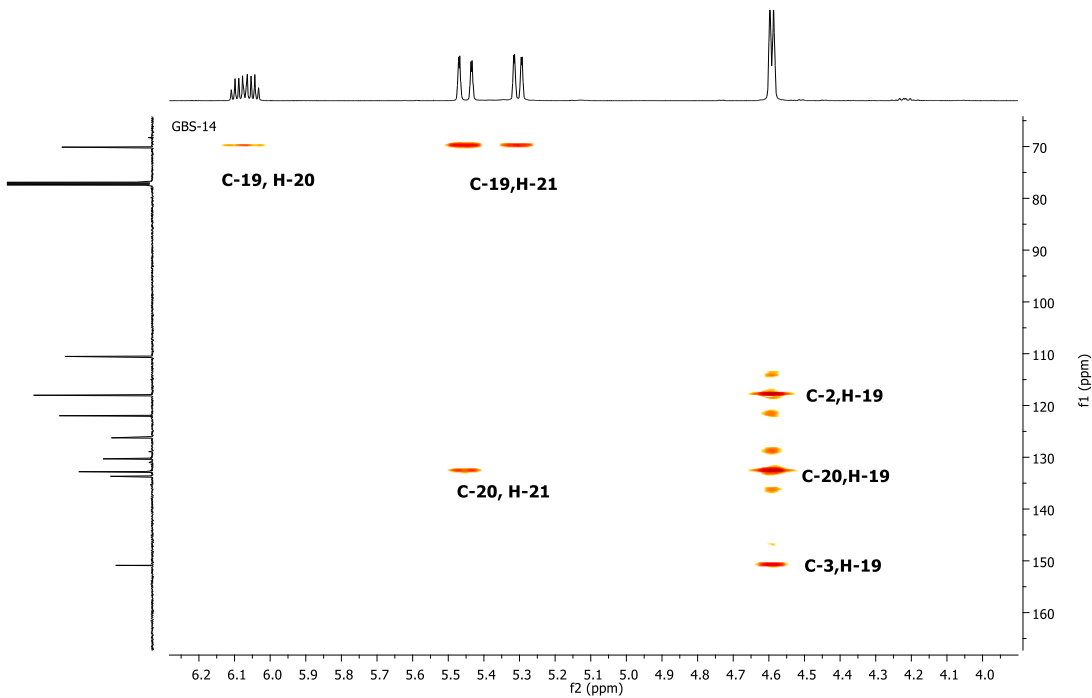
Espectro 20. Espectro de ^{13}C de RMN del derivado 4-azido-3-(aliloxi)-estrone (**10**)

Por otro lado, en el espectro de HSQC se muestran los acoplamientos característicos C-H a un enlace del nuevo sustituyente, observando como señales más importantes las pertenecientes al grupo alilo, además las señales representativas de los H-Ar del núcleo de las estrone.



Espectro de HSQC 6. Acoplamiento representativo de ^1H - ^{13}C a un enlace.

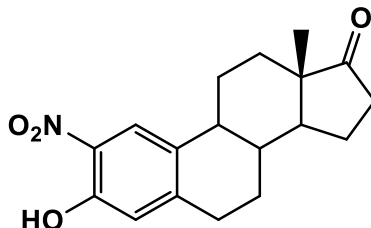
En el experimento de HMBC se observan los acoplamiento ^1H - ^{13}C a largo alcance para los H-19, H-20 y H-21.



Espectro de HMBC 5. Señales a largo alcance del sustituyente alilo.

6. MÉTODO DE SÍNTESIS

6.1 Obtención de 2-nitroestrone (2a)

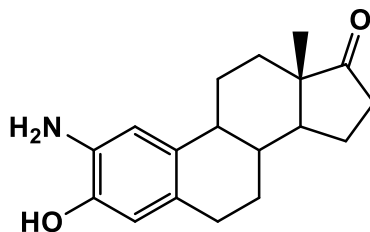


Se pesó 1 g de NaNO_2 y se disuelvo en 10 ml de agua destilada, esta mezcla se adiciono gota a gota durante 1 h a un matraz que contenía estrone (2.5 g) disuelta en AcOH (75 ml). La reacción se deja en agitación durante 24 h y se observó un cambio de color de amarillo canario a naranja-rojo. Trascurrido dicho tiempo, la mezcla obtenida es vertida sobre hielo picado formándose de un precipitado amarillo. El cual se filtró, se secó para eliminar el AcOH y se purifico por cromatografía en columna (95:5 \rightarrow 9:1 \rightarrow 8:2 \rightarrow 6:4 Hex/AcOEt). 2-nitro con un rendimiento de 41%.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.33 (s, 1H, OH), 7.88 (s, 1H, H-1), 6.80 (s, 1H, H-4), 2.95 (m, 2H, H-6), 2.53 (dd, $J_{16a,16b} = 18.7$ Hz, $J_{16a,15} = 8.8$ Hz, 1H, H-16a), 2.39 (m, 1H, H-11a), 2.21 (m, 1H, H-9), 2.18 (dd, $J_{16b,16a} = 18.6$ Hz, $J_{16b,15} = 8.9$ Hz, 1H, H-16b), 2.12 (m, 1H, H-15a), 2.08 (m, 1H, H-7a), 2.05 (m, 1H, H-12a), 1.99 (m, 1H, H-15b), 1.67 (m, 1H, 8), 1.59 (m, 1H, H-14), 1.55 (m, 1H H-11b), 1.52 (m, 1H, H-7b), 1.49 (m, 1H, H-12b), 0.94 (s, 3H, H-18) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 219.8 (C-17), 152.3 (C-3), 148.5 (C-5), 132.7 (C-10), 131.1 (C-2), 121.9 (C-1), 118.5 (C-4), 49.9 (C-14), 47.4 (C-13), 42.9 (C-9), 37.1 (C-8), 35.3 (C-16), 30.9 (C-12), 29.2 (C-6), 25.4 (C-7), 25.2 (C-11), 21.1 (C-15), 13.3 (C-18) ppm.

6.2 Obtención de 2-amino-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (3)

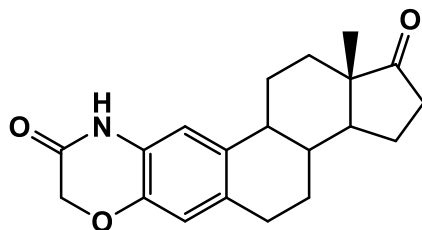


El producto **5a** (1.2 g y 3.78 mmol) se disuelve con un sistema 1:1 DCM-MeOH (25 ml) y se le adiciona una cantidad catalítica de Pd(OH)₂ bajo hidrogeno, esta mezcla se agita a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se filtró con celite y se concentró a sequedad. Nos es posible aislar el Pd del producto por lo que se utiliza sin previa purificación para las siguientes reacciones el cual es un sólido de un color ligeramente amarillo o inclusive café claro.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H, H-1), 6.45 (s, 1H, H-4), 2.76 (m, 2H, H-6), 2.50 (dd, $J_{16a,16b} = 19.2$ Hz, $J_{16a,15} = 8.7$ Hz, 1H, H-16a), 2.32 (m, 1H, H-11a), 2.16 (m, 1H, H-9), 2.12 (dd, $J_{16b,16a} = 19.0$ Hz, $J_{16b,15} = 9.1$ Hz, 1H, H-16b), 2.03 (m, 1H, H-15a), 1.94 (m, 1H, H-7b), 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.61 (m, 1H, H-15b), 1.56 (m, 1H, H-8), 1.50 (m, 1H, H-14), 1.47 (m, 1H, H-11b), 1.45 (m, 1H, H-12b), 1.38 (m, 1H, H-7b), 0.90 (s, 3H, H-18) ppm.

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 222.8 (C-17), 143.9 (C-3), 133.1 (C-5), 132.7 (C-10), 128.5 (C-2), 116.4 (C-1), 114.9 (C-4), 51.4 (C-14), 49.1 (C-13), 45.0 (C-9), 39.4 (C-8), 36.9 (C-16), 32.6 (C-12), 29.8 (C-6), 27.8 (C-7), 27.0 (C-11), 22.6 (C-15), 14.9 (C-18) ppm.

6.3 Obtención de benzoxazina (OE-1)

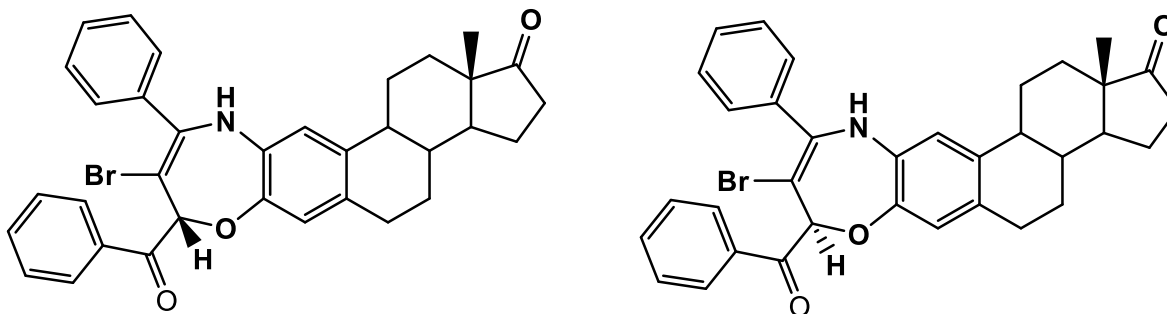


El producto **7** (200 mg, 0.7008 mmol) se disolvió en DMF (5ml) y se adiciono K_2CO_3 (154.28mg, 1.062 mmol) la mezcla se colocó bajo atmósfera inerte de Ar y se adición cloruro de cloroacetilo (0.1ml, 0.7008mmol). Terminada la adición se colocó a 100 °C durante 2 h. Trascorrido dicho tiempo se adiciono agua (5 ml) y se extrajo con AcOEt (3x10 ml), se lavó con salmuera (3x10 ml), H_2O (3x10 ml), se secada con Na_2SO_4 y concentrada a sequedad. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (9:1 → 85:15 Hex/AcOEt), el producto es un sólido blanco con un rendimiento de 43%.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 7.70 (s, 1H, H-1), 6.59 (s, 1H, H-4), 4.14 (s, 2H, H- CH_2), 2.75 (m, 2H, H-6), 2.45 (dd, $J_{16a,16b} = 19.2$ Hz, $J_{16a,15} = 8.6$ Hz, 1H, H-16a), 2.30 (m, 1H, H-11a), 2.15 (m, 1H, H-9), 2.12 (dd, $J_{16b,16a} = 19.1$ Hz, $J_{16b,15} 9.1$ Hz, 1H, H-16a), 1.99 (m, 1H, H-15a), 1.92 (m, 1H, H-7a), 1.87 (m, 1H, H-12a), 1.57 (m, 1H, H-15b), 1.49 (m, 1H, H-8), 1.46 (m, 1H, H-14), 1.42 (m, 1H, H-11b), 1.40 (m, 1H, H-12b), 1.33 (m, 1H, H-7b), 0.84 (s, 3H, H-18) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 222.3 (C-17), 164.6 (C-C=O), 145.9 (C-3), 134.2 (C-5), 131.3 (C-10), 122.7 (C-2), 117.9 (C-1), 116.0 (C-4), 50.1 (C-14), 47.9 (C-13), 43.8 (C-9), 43.8 (C- CH_2), 38.0 (C-8), 35.8 (C-16), 31.2 (C-12), 28.9 (C-6), 26.3 (C-7), 25.7 (C-11), 21.4 (C-15), 13.6 (C-18).

6.4 Obtención de benzoxazepina (OE-5ab)



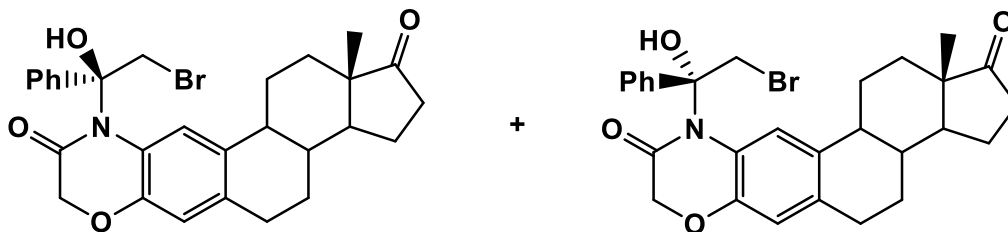
El 2-aminoestrone (200 mg y 0.7008 mmol), K_2CO_3 (146.77 mg y 1.062 mmol) y 2-bromoacetofenona (139.507 mg y 0.708 mmol) se disolvieron en DMF (5ml), esta mezcla se coloca a $80^\circ C$ bajo atmosfera inerte durante 2:30 h. Terminada la reacción se colocó H_2O (5 ml) y se extrajo con AcOEt (3x10 ml), se lava con salmuera (3x10 ml), H_2O (3x10 ml), se secó con Na_2SO_4 y se llevó a sequedad.

El residuo fue purificado por cromatografía en columna con (90:5:5 Hex/Acetona/AcOEt). El producto es un polvo solido color amarillo fluorescente, con un rendimiento de 11% obteniéndose un par de isómeros.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 12.99, 12.98 (s,2H, NH), 7.53(m, 20H, Ar), 6.92, 6.90 (s,2H, H-1), 6.76, 6.75 (s, 2H, H-4), 5.76, 5.68 (d, $J_{H-H} = 36.5$ Hz, 2H, CH), 2.82 (m, 4H, H-6), 2.51 (dd, $J_{16a-16b} = 19.0$, $J_{16a-15} 8.7$ Hz, 2H, H-16), 2.31 (m, 2H, H-11a), 2.23 (m, 2H, H-9), 2.13 (m, 4H, H-9,H-16b), 2.04 (m,2H, H-15a), 1.97 (m, 4H, H-7a, H-12a), 1.61(m, 2H, H-15b), 1.50 (m, 6H, H-11b, H-12b, H-14), 1.38 (m, 2H, H-7b), 0.91,0.90 (s, 6H, H-18).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 220.8 (C-17), 191.2,191.1(C-C=O), 153.4 (C=CNH), 140.7 (C-3), 139.3(C-Ar-ipso), 138.6 (C-Ar-ipso), 134.9 (C-5), 132.8 (C-10), 131.7 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 128.6(C-Ar), 128.5(C-Ar), 127.3(C-Ar), 126.9(C-Ar), 123.7 (C-2), 117.8 (C-1), 113.3 (C-4), 96.9 (C-Br), 91.0 (C-O), 50.5 (C-14), 48.0 (C-13), 44.1 (C-9), 38.1 (C-8), 36.0 (C-16), 31.6 (C-12), 29.2 (C-6), 26.6(C-7), 25.9 (C-11), 21.7 (C-15), 13.9(C-18).

6.5 Derivado de benzoxazina (OE-3ab)

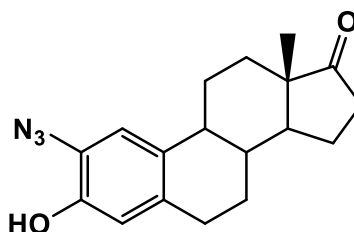


En un matraz de 50 ml se disuelve la benzoxazina 1 (85 mg, 0.2534 mol) en DMF (6 ml), mientras se pesa y adiciona la base K_2CO_3 (105.06 mg, 0.7602 mol) y TBAI (9.36 mg, 0.02534 mol), durante una hora, debido a la formación de subproductos. Se extrajo con AcOEt (3x10 ml), se lavó con salmuera (3x10 ml), H_2O (3x10 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna DCM: Hex (7:3) y obtener el producto puro. El cual es un sólido blanco, ligeramente amarillo, del cual se obtiene una mezcla de epímeros, un rendimiento de 27% de epímeros.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 8.30, 8.35 (s, 1H, H-1), 7.35 (m, 10H, H-Ar), 6.67, 6.65 (s, 1H, H-4), 4.70, 4.68 (d, $J_{H-H} = 4.1$ Hz, 1H, H-CH₂), 4.29, 4.28 (d, $J_{H-H} = 2.3$ Hz, 2H, H-CH₂), 4.06, 4.04 (s, 1H, H-CH₂), 2.83 (m, 4H, H-6), 2.53 (m, 2H, H-11a), 2.50 (dd, $J_{16a-16b} = 8.7$ Hz, $J_{16a-15} = 2.1$ Hz, 2H, H-16a), 2.31 (dd, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 2H, H-9), 2.16 (dd, $J_{16b-16a} = 8.8$, $J_{16a-15} = 2.2$ Hz, 2H, H-16b), 2.05 (m, 2H, H-15a), 2.00 (m, 2H, H-7a), 1.98 (m, 2H, H-12a), 1.63 (m, 2H, H-15a), 1.61 (m, 2H, H-11b), 1.59 (m, 2H, H-8), 1.54 (m, 2H, H-14), 1.51 (m, 2H, H-12b), 1.44 (m, 2H, H-7b), 0.95, 0.93 (s, 6H, H-18).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 220.9, 220.8 (C-17), 168.0, 167.9 (C-C=O), 142.1 (C-3), 137.6 (C-Ar-ipso), 134.2 (C-5), 129.3 (C-Ar-p), 128.6 (C-Ar-o), 125.7, 125.6 (C-Ar-m), 121.7 (C-2), 116.7, 116.6 (C-10), 115.8 (C-4), 115.6 (C-1), 89.9, 89.8 (C-C-N), 71.3, 71.2 (C-CH₂), 66.2 (C-CH₂), 50.4, 50.3 (C-14), 47.9 (C-13), 44.3, 44.1 (C-9), 38.1, 38.0 (C-8), 35.9, 35.8 (C-16), 31.5 (C-12), 29.2, 28.9 (C-6), 26.4, 26.3 (C-7), 26.1, 25.9 (C-11), 21.6, 21.5 (C-15), 13.9, 13.8 (C-18)

6.6 Obtención del derivado 2-azida-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (4)

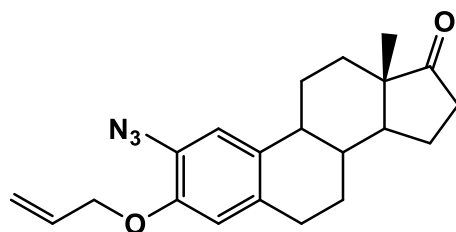


El aminoalcohol (200 mg, 0.7007 mol) y se disuelve en AcOH (3 ml), se agregó una pequeña cantidad de agua, consecuentemente se lleva a 0°C donde se pone a agitación, se adiciono NaNO_2 (67.69 mg, 0.9811 mmol), disuelto en un 1 ml de agua y adicionarlo gota a gota, se deja reaccionar durante una hora, transcurrido dicho tiempo se adiciona NaN_3 (63.77, 0.9811 mmol) disuelto en 1 ml de agua entonces se adiciona gota a gota y se deja reaccionar durante media hora, después se lleva a agitación durante una hora a temperatura ambiente, la reacción se apreció de color amarillo. Se adiciono HNaCO_3 frio para neutralizar la reacción, después se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 ml), se lavó con H_2O (3x10 ml), se secó con Na_2SO_4 , en caso de que todavía oliera a AcOH entonces se puede agregar MeOH para eliminar los restos de ácido. El crudo de reacción se purifico por cromatografía en columna (85:15 Hex/AcOEt). El producto es un sólido de color café-naranja. Con un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 6.96 (s, 1H, H-1), 6.66 (s, 1H, H-4), 5.46 (s, 1H, H-OH), 2.84 (m, 2H, H-6), 2.52 (dd, $J_{16a-16b} = 19.2$ Hz, $J_{16a-15} = 8.6$ Hz, 1H, H-16a), 2.36 (m, 1H, H-11a), 2.23 (m, 1H, H-9), 2.15 (dd, $J_{16b-16a} = 19.1$ Hz, $J_{16b-15} = 9.1$ Hz, 1H, H-16b), 2.05 (m, 1H, H-15a), 1.99 (m, 1H, H-7a), 1.97 (m, 1H, H-12a), 1.63 (m, 1H, H-15a), 1.55 (m, 1H, H-8), 1.52 (m, b1H, H-11), 1.51 (m, 1H, H-14), 1.49 (m, 1H, H-12b), 1.42 (m, 1H, H-7b), 0.92 (s, 3H, H-18).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 221.1 (C-17), 145.2 (C-3), 134.6 (C-5), 132.7 (C-10), 123.2 (C-2), 115.9 (C-4), 115.2 (C-1), 50.2 (C-14), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.0 (C-8), 35.8 (C-16), 31.4 (C-12), 28.9 (C-6), 26.3 (C-7), 25.9 (11), 21.5 (C-15), 13.8 (C-18).

6.7 Obtención del derivado 2-azida-3-[(aliloxi)]-estra1,3,5(10)-trien-17-ona (5)

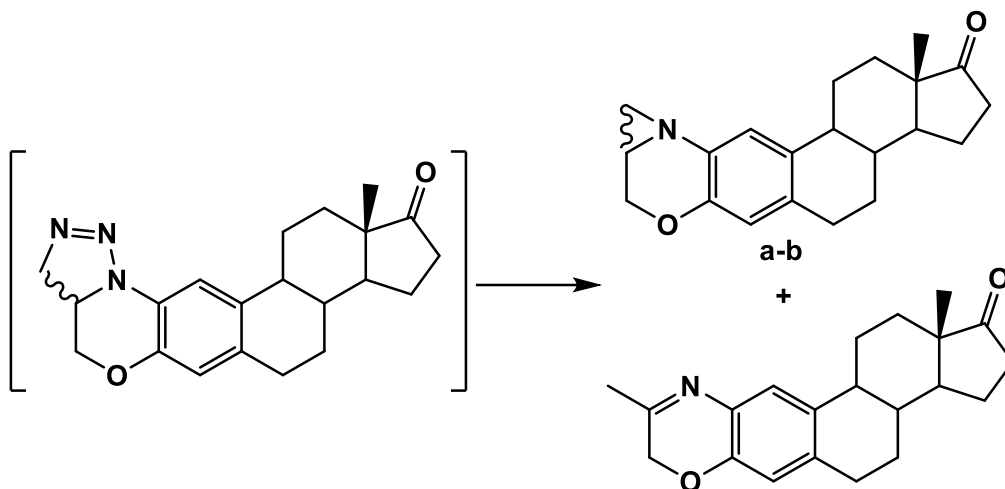


La 2-azida (200 mg, 0.67 mmol) y el K_2CO_3 (101.85 mg, 0.737 mmol), se disuelve en THF (5 ml) y comenzar a agitar durante una hora, consecuentemente se agregó C_3H_5Br (0.116 ml, 1.34 mmol) y TBAI (24.86 mg, 0.067 mmol). Terminada la adición se colocó a $60^\circ C$ durante 2 h. La reacción se extrae con DCM (3x10 ml), se lava con H_2O (3x10 ml), se seca con Na_2SO_4 y se lleva a sequedad. El crudo de reacción se purifico por cromatografía en columna (95:5 Hex/AcOEt). El producto es color blanco con un rendimiento del 14%.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 6.90 (s, 1H, H-1), 6.62 (s, 1H, H-4), 6.06 (ddt, $J_{CH,H} = 17.2$ Hz, $J_{CH,H} = 10.6$ Hz, $J_{H,CH_2} = 5.3$ Hz, 1H, H-CH), 5.43 (dd, $J_{H,H} = 17.3$ Hz, $J_{H,CH} = 3.0$ Hz, 1H, H-CH₂), 5.30 (dd, $J_{H,H} = 10.5$ Hz, $J_{H,CH} = 1.5$ Hz, 1H, H-CH₂), 4.56 (dd, $J_{CH_2, CH_2} = 5.5$ Hz, $J_{CH_2, CH} = 1.8$ Hz, 2H, H-CH₂), 2.85 (m, 2H, H-6), 2.50 (dd, $J_{16a-16b} = 19.1$ Hz, $J_{16a-15} = 8.6$ Hz, 1H, H-16a), 2.34 (m, 1H, H-11a), 2.22 (ddd, $J = 10.2, 7.6, 4.6$ Hz, 1H, H-9), 2.14 (dd, $J_{16b-16a} = 19.1$ Hz, $J_{16b-15} = 8.9$ Hz, 1H, H-16b), 2.05 (m, 1H, H-15b), 1.99 (m, 1H, H-7a), 1.96 (m, 1H, H-12a), 1.62 (m, 1H, H-15b), 1.57 (m, 1H, H-8), 1.52 (m, 1H, 14), 1.49 (m, 1H, H-11b), 1.47 (m, 1H, H-12b), 1.41 (m, 1H, H-7b), 0.91 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 220.8 (C-17), 148.9 (C-3), 133.9 (C-5), 132.9 (C-10), 132.7 (C-CH), 125.9 (C-2), 118.0 (C-1), 117.6 (C-CH₂), 113.9 (C-4), 69.9 (C-CH₂), 50.3 (C-14), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.1 (C-8), 35.8 (C-16), 31.4 (C-12), 29.3 (C-6), 26.4 (C-7), 25.8 (C-11), 21.5 (C-15), 13.8 (C-18).

6.8 Triazolina fusionada (7abc)

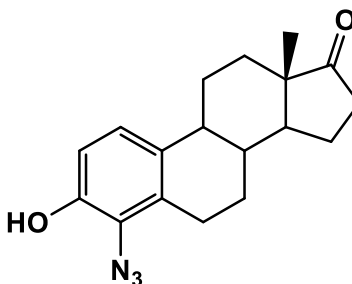


En un matraz con 2-azido-3-[(aliloxi)]-estra1,3,5(10)-trien-17-ona se disolvió en tolueno anh. bajo una atmosfera de Ar, esta mezcla se calentó a 80°C durante 2 h en agitación constante. Se evaporó el disolvente y se purifica por cromatografía en columna (85:15 Hex/AcOEt) basificado con Et₃N, con un rendimiento de 64% de mezcla.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 7.24 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H-CH), 7.18 (s, 1H, H-CH), 6.57 (s, 2H, H-1), 6.56 (s, 2H, H-4), 4.50 (s, 2H, H-CH₂), 4.21 (m, 2H, H-CH₂), 2.85 (m, 2H, H-6), 2.82 – 2.77 (m, 2H, H-6), 2.49 (dd, $J_{16a,16b}$ = 19.0 Hz, $J_{16a,16b}$ = 8.7 Hz, 2H, H-16a), 2.41 (m, 2H, H-11a), 2.24 (m, 2H, H-9), 2.13 (m, 2H, H-16b), 1.99 (m, 2H, H-7a), 1.93 (m, 2H, H-12a), 1.62 (m, 4H, H-15), 1.56 (m, 2H, H-8), 1.51 (m, 2H, H-11b), 1.49 (m, 2H, H-14), 1.46 (m, 2H, H-12b), 1.39 (m, 2H, H-7b), 0.90 (s, 6H, H-18).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 220.9 (C-17), 147.4 (C-3), 143.8 (C-10), 135.2 (C-5), 130.7 (C-2), 123.7 (C-CH), 123.4 (C-CH), 117.3 (C-1), 115.2 (C-4), 65.3 (C-CH₂), 62.6 (C-CH₂), 50.4 (C-14), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.1 (C-8), 35.8 (C-16), 31.5 (C-12), 29.3 (C-6), 26.4 (C-7), 25.8 (C-11), 21.5 (C-15), 13.8 (C-18).

6.9 Obtención del derivado 4-azido-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (9)

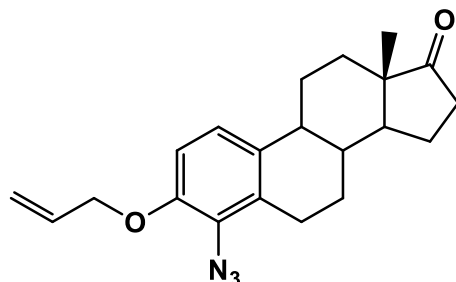


El aminoalcohol 6 (200 mg, 0.7007 mol) y se disuelve en AcOH (3ml) y una mínima cantidad de agua, se lleva al ultraenfriador a 0°C a la cual se le adiciona NaNO₂ (67.69 mg, 0.9811 mmol) disuelto en 1 ml de agua, gota a gota, dejando en agitación durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se adiciona una mezcla de NaN₃ (63.77, 0.9811 mmol) disuelto en 1 ml de agua, agregar gota a gota, durante media hora, el residuo de la reacción se deja en agitación durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se visualiza de color amarillo. Se adiciono HNaCO₃ frio para neutralizar la reacción, después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml), se lavó con H₂O (3x10 ml), se secó con Na₂SO₄, en caso de que todavía oliera a AcOH entonces se puede agregar MeOH para eliminar los restos de ácido. El crudo de reacción se purifico por cromatografía en columna (85:15 Hex/AcOEt). El producto de esta reacción es un sólido de color naranja oscuro, con un rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 7.00 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, H-1), 6.71 (d, $J_{2,1} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 5.48 (s, 1H, H-OH), 2.96 (dd, $J_{6a,6b} = 17.5$ Hz, $J_{6a,7} = 5.7$ Hz, 1H, H-6), 2.74 (m, 1H, H-6), 2.52 (dd, $J_{16a,16b} = 19.1$ Hz, $J_{16a,15} = 8.8$ Hz, 1H, H-16a), 2.36 (m, 1H, H-11a), 2.23 (m, 1H, H-9), 2.16 (dd, $J_{16b,16a} = 19.0$, $J_{16b,15} = 9.1$ Hz, H-16b), 2.09 (m, 1H, H-7a), 2.07 (m, 1H, H-15a), 1.96 (m, 1H, H-12a), 1.64 (m, 1H, H-15b), 1.53 (m, 1H, H-8), 1.49 (m, 1H, H-14), 1.48 (m, 1H, H-12b), 1.46 (m, 1H, H-11b), 1.38 (m, 1H, H-7b), 0.91 (s, 3H, H-18).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 221.3 (C-17), 147.5 (C-3), 133.1 (C-10), 131.2 (C-5), 124.3 (C-4), 123.1 (C-1), 113.2 (C-2), 50.2 (C-14), 47.9 (C-13), 44.1 (C-9), 37.6 (C-8), 35.9 (C-16), 31.5 (C-12), 26.1 (C-7, C-11), 25.3 (C-6), 21.5 (C-15), 13.8 (C-18).

6.10 Obtención del derivado 2-azido-3-[(aliloxi)]-2-azidoestróna (10)



La 4-azida (200 mg, 0.67 mmol) y el K_2CO_3 (101.85 mg, 0.737 mmol) se disuelven en THF (5ml) y se agito durante 1 hora a temperatura ambiente, consecuentemente se agregó C_3H_5Br (0.116 ml, 1.34 mmol) y TBAI (24.86 mg, 0.067 mmol). Terminada la adición se colocó a $60^\circ C$ durante 2 h. La reacción se extrae con DCM (3x10 ml), se lava con H_2O (3x10 ml), se seca con Na_2SO_4 y se lleva a sequedad. El crudo de reacción se purifico por cromatografía en columna (98:2 Hex/AcOEt), con un rendimiento de 11%.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 7.01 (d, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, 1H, H-1), 6.74 (d, $J_{2,1} = 8.7$ Hz, 1H, H-2), 6.07 (ddt, $J_{CH,H} = 17.2$ Hz, $J_{CH,H} = 10.5$ Hz, $J_{CH,CH_2} = 5.2$ Hz, 1H, H-CH), 5.45 (dd, $J_{H,H} = 17.3$ Hz, $J_{H,H} = 1.5$ Hz, 1H, H-CH₂), 5.30 (dd, $J_{H,H} = 10.6$ Hz, $J_{H,H} = 1.3$ Hz, 1H, H-CH₂), 4.59 (d, $J_{H,CH} = 5.3$ Hz, 2H, H-CH₂), 2.93 (dd, $J_{6a,6b} = 18.0$ Hz, $J_{6a,7} = 5.8$ Hz, 1H, H-6a), 2.61 (m, 1H, H-6b), 2.50 (dd, $J_{16a,16b} = 19.0$ Hz, $J_{16a,15} = 8.7$ Hz, 1H, H-16a), 2.36 (m, 1H, H-11a), 2.21 (m, 1H, H-9), 2.14 (dd, $J_{16b,16a} = 18.9$ Hz, $J_{16b,15} = 9.0$ Hz, 1H, H-16b), 2.05 (m, 1H, H-15a), 2.03 (m, 1H, H-7a), 1.94 (m, 1H, H-12a), 1.62 (m, 1H, H-15b), 1.49 (m, 1H, H-8), 1.47 (m, 1H, H-14), 1.47 (m, 1H, H-11b), 1.45 (m, 1H, H-12b), 1.35 (m, 1H, H-7b), 0.89 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 221.9 (C-17), 150.7 (C-3), 133.5 (C-5), 132.6 (C-CH), 130.1 (C-10), 126.1 (C-4), 121.8 (C-1), 117.9 (C-CH₂), 110.4 (C-2), 69.9 (C-CH₂), 50.3 (C-14), 47.8 (C-13), 43.9 (C-9), 37.6 (C-8), 35.8 (C-16), 31.5 (C-12), 26.2 (C-7), 25.9 (C-11), 25.5 (C-6), 21.5 (C-15), 13.8 (C-18).